

# **Das maligne Phäochromozytom**

**Johannes Weiss-Brummer**

**1978**



AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK

DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. H.J. Karl

DAS MALIGN E PHÄOCHROMOZYTOM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes Weiss-Brummer

aus

München

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. L. RAITH

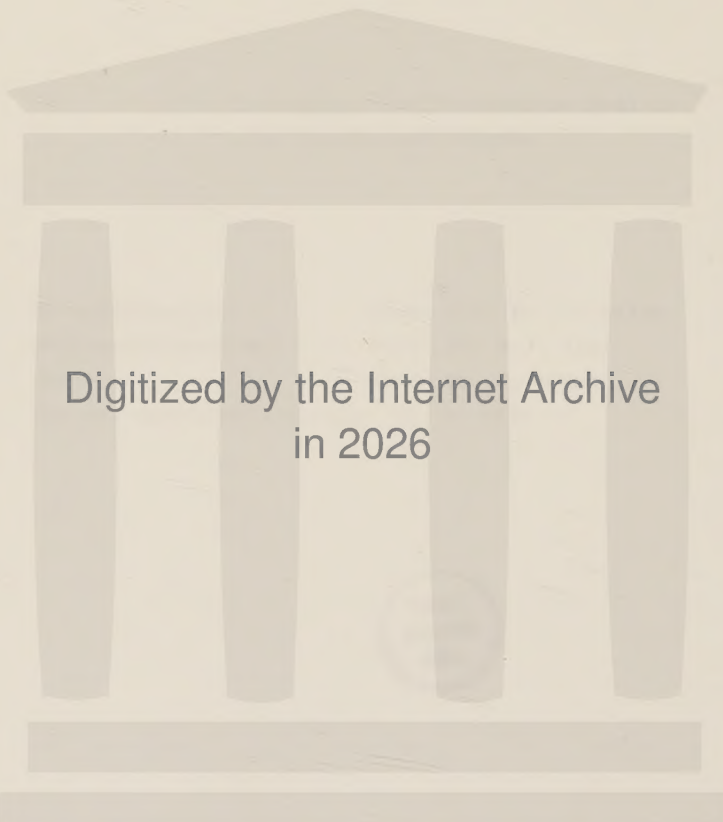
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.J. KARL

Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 7. 1978



Herrn Priv.- Dozent Dr. Ludwig Raith  
danke ich für die Bereitstellung des  
Themas und besonders für die freund-  
liche Unterstützung bei der Ausar-  
beitung.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| A. <u>Einleitung</u>                                      | 1  |
| I. <u>Problemstellung</u>                                 | 1  |
| II. <u>Malignitätskriterien</u>                           | 1  |
| III. <u>Material</u>                                      | 3  |
| B. <u>Hauptteil</u>                                       | 5  |
| I. <u>Alters- und Geschlechtsverteilung</u>               | 5  |
| II. <u>Symptome und Diagnostik</u>                        | 6  |
| 1. Subjektive Beschwerden                                 | 6  |
| 2. Palpatorische Befunde                                  | 7  |
| 3. Laborbefunde                                           | 8  |
| a) Pharmakologische Tests                                 | 8  |
| b) Biochemische Tests                                     | 8  |
| 4. Lokalisationsdiagnostik und Röntgenbefunde             | 12 |
| a) Hormonspektrum                                         | 12 |
| b) Röntgenuntersuchungen                                  | 12 |
| c) Chirurgische Lokalisation                              | 15 |
| d) Lokalisation durch Blutabnahme mit<br>dem Cavakatheter | 15 |
| e) NN-Szintigraphie                                       | 15 |
| f) Ultraschalluntersuchungen                              | 16 |
| III. <u>Therapie</u>                                      | 16 |
| 1. Causale Therapie                                       | 16 |
| a) Operation                                              | 16 |
| b) Strahlentherapie                                       | 17 |
| c) Chemotherapie                                          | 18 |
| 2. Symptomatische Therapie                                | 18 |
| a) Rezeptorenblocker                                      | 19 |
| b) Synthesehemmende Substanzen                            | 20 |

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| IV. <u>Verlauf</u>                                                                                    | 24 |
| 1. Operationsergebnisse                                                                               | 24 |
| 2. Rezidivhäufigkeit                                                                                  | 25 |
| 3. Metastasierung                                                                                     | 26 |
| 4. Überlebenszeiten                                                                                   | 28 |
| V. <u>Autopsie- und Biopsiebefunde</u>                                                                | 30 |
| 1. Makropathologische Befunde                                                                         | 30 |
| a) Pathologische Veränderungen                                                                        | 30 |
| b) Lokalisation                                                                                       | 31 |
| c) Tumorbeschaffenheit                                                                                | 32 |
| d) Anteil der malignen an der Gesamtzahl<br>der Phäochromozytomerkrankungen.                          | 34 |
| e) Familiäres Auftreten von malignen Phäochromozytomen.                                               | 35 |
| 2. Unmittelbare Todesursachen                                                                         | 36 |
| 3. Histologische und cytologische Befunde                                                             | 38 |
| a) Tumorstruktur                                                                                      | 38 |
| b) Zell- und Kernbesonderheiten                                                                       | 39 |
| VI. <u>Diskussion</u>                                                                                 | 41 |
| 1. Differentialdiagnose                                                                               | 41 |
| a) Allgemeine Differentialdiagnose                                                                    | 41 |
| b) Abgrenzung gegen das benigne Phäochromozytom.                                                      | 41 |
| 2. Prognose                                                                                           | 44 |
| C. <u>Zusammenfassung</u>                                                                             | 46 |
| D. <u>Zusammenstellung der in der Literatur veröffentlichten Fälle von malignen Phäochromozytomen</u> | 50 |
| E. <u>Literatur</u>                                                                                   | 54 |
| F. <u>Lebenslauf</u>                                                                                  | 68 |

## A. Einleitung

### I. Problemstellung

Das maligne Phäochromozytom ist eine seltene Erkrankung: Seit 1960 werden pro Jahr durchschnittlich ca. 4 Fälle neu veröffentlicht. Daraus ergibt sich zwangsläufig, daß der einzelne Arzt, wenn er mit dieser Krankheit konfrontiert wird, nur über eine geringe eigene Erfahrung verfügen kann. Um dem Patienten die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten, muß er auf Ergebnisse, die an einem größeren Kollektiv gewonnen wurden, zurückgreifen.

In der vorliegenden Arbeit werden über das maligne Phäochromozytom veröffentlichte Kasuistiken zusammengestellt und kritisch ausgewertet. Die Untersuchungsbefunde, besonders die Differentialdiagnose zum benignen Phäochromozytom, die verschiedenen Therapiemöglichkeiten und der Verlauf bilden Schwerpunkte der Arbeit.

### II. Malignitätskriterien

Um das maligne Phäochromozytom vom häufigeren gutartigen eindeutig abgrenzen zu können braucht man genau definierte und zuverlässige Malignitätskriterien. Normalerweise werden (1) cytologische, (2) histologische, (3) makroskopisch pathologische Kriterien verwendet, um die Wertigkeit eines Tumors zu bestimmen. Die Malignitätsdiagnose bei Phäochromozytomen ist erschwert, weil die beiden ersten Kriterien praktisch nicht verwertet werden können.

Mc Gavack (85) ist der erste Autor, der über die ungenügende Stichhaltigkeit cytologischer und histologischer Malignitätsbeweise berichtet. Nur der Nachweis von Metastasen kann seiner Meinung nach eine Bösartigkeit sicher beweisen. Darüber hinaus nimmt er an, daß maligne Phäochromozytome stets endokrin inaktiv sind. Bei Chamovitz (23) findet sich ein Vergleich des mikroskopischen Erscheinungsbildes beider Tumorarten. Demzufolge zeigt die gutartige Form die selben histologischen und cytolo-

gischen Merkmale wie die bösartige, insbesondere Tumorthromben in Gefäßen, Zellpleomorphismus und mehrkernige Riesenzellen. Dadurch bestätigt dieser Autor die Untauglichkeit mikroskopischer Gesichtspunkte für die Malignitätsdiagnose. In zwei Punkten allerdings widerspricht er Mc Gavack: Im Gegensatz zu diesem stellt er fest, daß mit einem malignen Phäochromozytom nahezu immer erhöhte Blutdruckwerte einhergehen, was einer endokrinen Aktivität gleichbedeutend ist. Außerdem ist seiner Meinung nach bereits ein deutliches invasives Wachstum ein sicheres Zeichen von Bösartigkeit.

Durch Davis erfahren die Malignitätskriterien ihre strengste Definition (32). Auch er läßt nur den Metastasennachweis gelten, präzisiert aber diese Vorstellung: um die Verwechslung eines nur multizentrischen Phäochromocytems mit einem bösartigen zu verhindern, fordert er, daß nur solche Herde als Metastasen betrachtet werden, die ihren Sitz an Stellen haben, wo gewöhnlich kein, auch kein versprengtes, chromaffines Gewebe gefunden wird. Darüber hinaus sollten in einer solchen Metastase Katecholamine nachgewiesen werden, um ihren Ursprung zweifelnsfrei zu klären. Diese Forderung wird allerdings von Cone (27), Palmieri (95) und Schönbeck (116) als zuweitgehend bezeichnet, da die wenigsten Fälle so genau untersucht werden und eine eventuelle Entdifferenzierung der Metastasen so nicht berücksichtigt wird. Bei anderen Autoren findet sich, wohl aus den gleichen Gründen, keine Erörterung dieses Gesichtspunktes (14; 57; 100; 129; 133).

Im Gegensatz dazu werden die Aussagen von Chamovitz (23) zur Bedeutung des Metastasennachweises und die von Davis (32) bezüglich der Forderung an die Lokalisation von Metastasen durch zahlreiche Autoren bestätigt und unterstützt (14; 27; 95; 129; 116). Die Ansichten bezüglich der Beweiskraft des invasiven Wachstums gehen allerdings wieder auseinander. Palmieri (95), Cone (27), Blessing (14) und Tcherdakoff (133) treten hier im Gegensatz zu Sjordesma (129) für eine sehr zurückhaltende Beurteilung ein. Blessing (14) weist noch darauf hin, daß die von Sherwin

(124) aufgestellte Behauptung, das maligne Phäochromozytom sei durch eine Spindelzellstruktur vom benignen zu unterscheiden, sich in seinem Untersuchungsgut nicht bestätigt. Tcherdakoff (133) veröffentlichte 1974 folgende Punkte als Zusammenfassung über Malignitätskriterien:

- (1) Lokale Ausbreitung und schlechte Begrenzung des Tumors sind von geringer Aussagekraft.
- (2) Abnorme Mitosen haben keine Bedeutung.
- (3) Er verweist auf die Beobachtung von Sheps (122), daß das maligne Phäochromozytom im Gegensatz zum benignen eine vermehrte Ausscheidung von Homovanillinsäure im Urin bewirkt.
- (4) Das einzig sichere Kriterium ist der Nachweis von Metastasen in Gewebe, wo normalerweise keine chromaffinen Zellen gefunden werden.

In der vorliegenden Zusammenstellung wurde den ausgewählten Fällen von malignen Phäochromozytomen folgendes Malignitätskriterium zugrunde gelegt:

Aus chromaffinem Gewebe hervorgehende Tumore mit Metastasen in die regionären Lymphknoten und/oder Fernmetastasen, wobei nur solche als echte Absiedelung betrachtet werden, die ihren Sitz an Stellen haben, wo normalerweise kein chromaffines Gewebe aufgefunden werden kann.

Stark invasives Wachstum in die Umgebung gilt nur als Verdachtsmoment, jedoch nicht als sicher beweisendes Kriterium.

### III. Material

Die dieser Ausarbeitung zugrundeliegenden Fälle wurden in drei Gruppen aufgeteilt, um der Tatsache gerecht zu werden, daß sie nicht alle den gleichen Kriterien entsprechen und um Grenzfälle in die Betrachtung miteinzubeziehen.

Die in Gruppe I zusammengestellten Kasuistiken erfüllen zum einen voll das Malignitätskriterium und zum anderen ist ihre Phäochromozytomnatur aufgrund eindeutiger klinischer und biochemi-

scher, beziehungsweise makro- und mikroskopischer Befunde unbestreitbar.

Im Gegensatz dazu ist das klinische Verhalten der in Gruppe II aufgeführten Fälle nicht typisch für Phäochromozytome, d.h. sie sind nur beschränkt, oder gar nicht endokrin aktiv, was sich z.B. in einer unspezifischen Symptomatik oder in negativen biochemischen Befunden manifestiert. Unter den verschiedenen Autoren besteht keine einheitliche Meinung darüber, ob man Tumore dieser Charakteristik unter die Phäochromozytome einordnen kann. Bezüglich ihrer Malignität und ihrer Abstammung vom chromaffinen Gewebe gilt das selbe wie bei Gruppe I.

In der Gruppe III letztlich finden sich Grenzfälle, die zwar lokal starkes invasives Wachstum zeigen, wo Metastasen aber nicht nachgewiesen werden konnten.

Um sicherzustellen, daß die mitgeteilten Daten an Fällen erstellt werden, die in jeder Hinsicht eindeutig als maligne Phäochromozytome betrachtet werden können und um Aussagen zu ermöglichen, die auf einheitlichem Material basieren, bildet die Gruppe I die Grundlage der Ausarbeitung. Werte, die an einer der beiden anderen Gruppen ermittelt wurden, werden nur berichtet, wenn sich bedeutsame Abweichungen ergeben.

Insgesamt ist ein Kollektiv von 120 Kasuistiken zusammengestellt. Es entfallen 80 auf Gruppe I, 23 auf Gruppe II und 17 auf Gruppe III.

## B. Hauptteil

### I. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der Auswertung der Angaben über Alter und Geschlecht der Patienten ergeben sich folgende Daten:

Von 78 Patienten waren 34 Frauen und 44 Männer. Das Auftreten dieses Tumors ist also bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig. Palmieri (95), der sich auf Fälle der Jahre 1952 - 61 stützt, kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, daß keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit bei beiden Geschlechtern bestehen. Auch Untersuchungen an Kollektiven, die sowohl benigne als auch maligne Phäochromozytome enthalten, ergeben keine davon abweichende Geschlechtsverteilung (15;42;49).

Als Berechnungsgrundlage der Altersverteilung dient das Alter der Patienten bei Eintreten der Krankheit in ein akutes Stadium. Das durchschnittliche Alter der Kranken beträgt ca. 38 Jahre, wobei der jüngste Patient 6 Jahre (36) und der älteste 81 Jahre (94) zählt. Palmieri (95) erhält einen Mittelwert von 42 Jahren, der nach seinen Angaben fast mit dem des benignen Phäochromozytoms identisch ist. Auch die Angaben anderer Autoren bewegen sich in der selben Größenordnung (14;15;42;75)

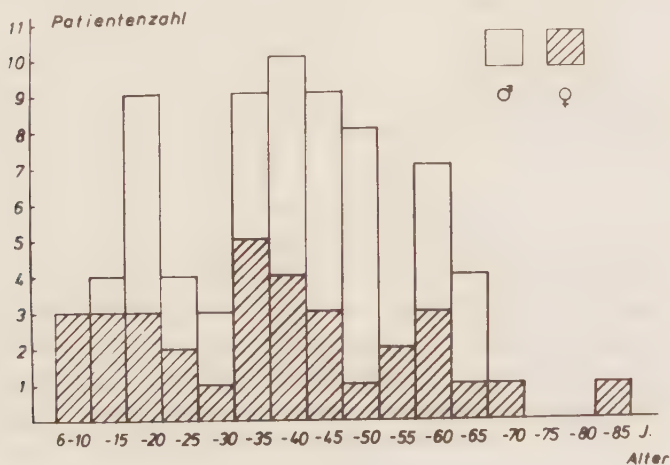


Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung von 78 Patienten

## II. Symptome und Diagnostik

### 1. Subjektive Beschwerden:

Bei 59 von 61 auswertbaren Fällen wird eine Hypertonie beschrieben, die damit bei praktisch allen Patienten als das Hauptsymptom in Erscheinung tritt. 36 Kranke, d.h. mehr als die Hälfte, klagten über Kopfschmerzen. Zwei weitere Kardinalsymptome sind vermehrtes Schwitzen (27 Patienten) und Herzklopfen (19 Patienten). Weitere Symptome mit Häufigkeitsangabe siehe Tabelle 1.

| Symptome        | Pat.zahl | Symptome        | Pat.zahl |
|-----------------|----------|-----------------|----------|
| Hypertonie      | 59       | Schwäche        | 6        |
| Kopfschmerz     | 36       | Nervosität      | 6        |
| verm. Schwitzen | 27       | epigastr. Schm. | 5        |
| Herzklopfen     | 19       | Synkopen        | 3        |
| Atemnot         | 9        | Übelkeit        | 3        |
| Retinopathie    | 9        | Tremor          | 2        |
| Schwindel       | 7        | Hemiplegie      | 2        |
| Flushing        | 7        | Nierenschm.     | 1        |
| Brustschmerzen  | 7        | Fieber          | 1        |

Tab. 1: Beschwerden und ihre Häufigkeit in 61 Fällen

Diese typische Symptomatik ist die Folge der Adrenalin- und Noradrenalinproduktion durch den Tumor (28;116;127). Das erklärt auch die Tatsache, daß Untersuchungen verschiedener Autoren (10;42;58;75;76;91;109;139) über die Symptomatik des benignen Phäochromozytoms kein wesentlich anderes Bild ergeben.

Je nachdem, ob die Hormonabgabe durch die Geschwulst ständig oder schubweise erfolgt, ist die Symptomatik persistierend oder tritt sie anfallsartig auf (127). Bei 30 Patienten wird das Krankheitsbild als paroxysmal beschrieben, d.h. es können echte Anfälle mit freien Intervallen auftreten, oder es besteht eine ausgeprägte Schwankung in der Intensität der Beschwerden, bei 5 als persistierend. Auch Sack (109) berichtet von 80 % Anfallssymptomatik in dem von ihm untersuchten Krankengut. Die Dauer kann 30 Sekunden bis 1 Woche betragen und die Frequenz zwischen 25 pro Tag und 1-2 pro Woche schwanken (42).

Im weiteren Verlauf der Krankheit können noch zusätzliche Beschwerden auftreten, die durch das fortschreitende Wachstum des Tumors hervorgerufen werden. Nach Cook (28) geben 15 % aller Phäochromozytompatienten abdominelle Schmerzen an, die, wenn Verdrängung die Ursache ist ständig beobachtet werden. Beruhen sie hingegen auf einer Infarzierung des Tumors, so treten sie anfallsartig auf. Insbesondere beim malignen Phäochromozytom können noch Schmerzen auf grund der Tendenz zum invasiven Wachstum auftreten.

Bei Tumorformen, die keine oder nur unvollständige endokrine Aktivität entwickeln, stehen die zuletzt erwähnten Beschwerden im Vordergrund. So wird bei 13 von 15 beschriebenen Fällen einerseits Normotonie dokumentiert, andererseits werden bei 8 davon abdominelle Beschwerden und bei 3 Rückenschmerzen beschrieben.

## 2. Palpatorische Befunde:

Da sich der Tumor im Körperinneren entwickelt, werden nur selten positive Tastbefunde berichtet. 13 von 80 Patienten hatten fühlbare Resistenzen im Bereich des Abdomens, nur bei 7 konnten Metastasen getastet werden (2 Rippen; 2 Lymphknoten; 3 mal Knoten an der Leberoberfläche). Der sehr typische Befund einer Anfallsauslösung durch Palpation des Tumoralagers wird zweimal beschrieben.

### 3. Laborbefunde:

Zwei Gruppen von Laboruntersuchungen stehen zur Verfügung, um eine Phäochromozytomdiagnose zu objektivieren. Die einen Verfahren beruhen auf pharmakologischen Wirkungen, die anderen auf Nachweisen der vom Tumor im Überschuß produzierten Substanzen.

#### a) Pharmakologische Tests:

Das gemeinsame Kriterium dieser Testverfahren ist der Blutdruckverlauf beim Patienten nach Injektion eines Pharmakons. Provokationstests führen im Fall eines positiven Verlaufs zu einer massiven Katecholaminausschüttung durch den Tumor und damit zu einem deutlichen Blutdruckanstieg. Im Gegensatz dazu wird beim Lysistest die Wirkung der im Überschuß produzierten Hormone blockiert.

Unter den in dieser Arbeit zusammengetragenen Fällen sind 25, bei denen Funktionsuntersuchungen beschrieben werden. Es ergaben sich 19 positive Regitin-, 7 positive Histamin- und 2 positive Tyramintests. Zweimal gab eine Histamininjektion falsch negative Aussagen.

#### b) Biochemische Tests:

(1) Vanillinmandelsäure VMA (= 3-methoxy-4-hydroxy-mandelsäure): Diese Substanz ist der Hauptmetabolit von Adrenalin und Noradrenalin. Nach Sack (109) liegt der Durchschnitt bei Gesunden bei 4 mg/24 St. Andere Autoren geben als oberste Normwerte 7,5 bzw. 7,2 mg/24 St. an (15;65). Diese Werte sollen bei 80 % aller Phäochromozytompatienten überschritten werden (118).

Bei 24 von 25 Patienten mit malignem Phäochromozytom, deren VMA-Ausscheidung untersucht worden ist, liegen die Werte über der Normgrenze.

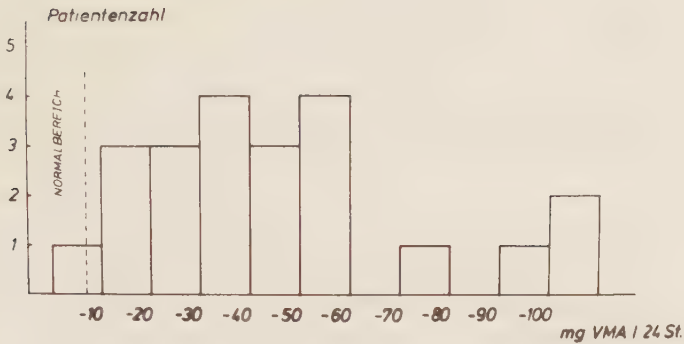


Abb. 2: VMA-Ausscheidung im 24-St.urin bei 22 Patienten.

(2) Metanephrine: Dieser Test ist weniger störanfällig und damit genauer als die Untersuchungen auf VMA. Eine Kombination dieser beiden Verfahren soll es praktisch immer ermöglichen die Diagnose zu stellen (43;118). Als obere Normgrenze für die Gesamtmetanephrine werden 1,2 bzw. 0,8 mg/24 St. angegeben (2;65). Alle 10 Fälle der Sammelkasuistik, die auf diese Metabolite untersucht worden sind, liegen mit ihren Werten über den genannten Grenzen.

(3) Gesamtkatecholamine ( Adrenalin und Noradrenalin): Die Zuverlässigkeit der Bestimmung der Gesamtkatecholamine wird nicht einheitlich beurteilt. Greff (47) ordnet ihr die höchste Sicherheit zu, während Giltlow (43) wegen der kleinen Mengen, die ausgeschieden werden, die Störeinflüsse für besonders groß hält und eine solche Untersuchung nur in 1-2 % der Fälle für angezeigt hält. Für die Grenzwerte gilt nach Sack: 100 gamma/24 h verdächtig und 200 gamma/24 h beweisend. Auch die Angaben anderer Autoren (15;18;40) bewegen sich in dieser Größenordnung.

Bei 25 von 27 Patienten, deren Gesamtkatecholamin-ausscheidung bestimmt worden ist, liegen die Werte über der beweisenden Grenze von 200 gamma/24 St. Nur die Werte von 2 Patienten liegen im verdächtigen Bereich von 100-200 gamma/24 St.

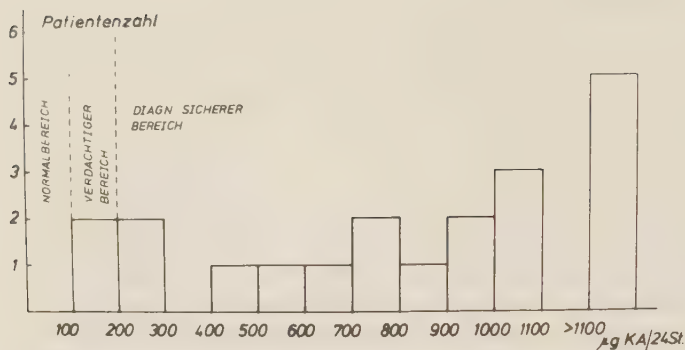


Abb. 3: Gesamtkatecholaminausscheidung (KA) bei 20 Patienten

Beim malignen Phäochromozytom werden darüberhinaus nicht nur die wirksamen Hormone Adrenalin und Noradrenalin und ihre Abbauprodukte im Urin ausgeschieden, sondern auch chemische Vorstufen und deren Metabolite:

(4) DOPA (3,4-dihydroxyphenylalanin): Werning (139) berichtet, daß diese Katecholaminvorstufe in erhöhtem Maß ausgeschieden wird.

(5) Dopamin (3,4-dihydroxyphenyl äthylamin): Mc Millan (87) stellte 1956 bei einem malignen Phäochromozytom die Ausscheidung von Dopamin fest und wertete dies als Zeichen der Entdifferenzierung. Robinson (103) berichtet 1964 von einer gleichen Beobachtung und konnte andererseits in einer Gruppe von 35 benignen Phäochromozytomen keinen Fall mit Dopaminausscheidung finden. Auch er schließt daraus, daß die Anwesenheit dieses Stoffes und seiner o-methylierten Abkömmlinge ein Beweis für die Bösartigkeit der Geschwulst ist. Diese These findet bei weiteren Autoren Unterstützung (2;127; 139). Ob allerdings das Fehlen einer Dopaminausscheidung

auch gleichbedeutend ist mit der Gutartigkeit des Tumors wird von Giltlow (43) in Frage gestellt, da er unter 3 malignen Fällen nur einen mit einer erhöhten Ausscheidung fand. In Übereinstimmung mit Robinson (103) fand er allerdings bei keinem von ihm untersuchten gutartigen Phäochromozytom Dopamin. Der Grenzwert wird von diesem Autor mit 0,23 gamma/mg Creatinin angegeben, von einem weiteren (65) mit 595 gamma/24 St.

Unter den zusammengestellten Fällen finden sich nur bei 4 Angaben über die Dopaminausscheidung: Der niedrigste Wert beträgt 1280 gamma/24 St. der höchste 3040 gamma/24 St.

(6) Homovanillinsäure HVA: Da die HVA das der VMA entsprechende Abbauprodukt ist, besitzt sein Nachweis in etwa die selbe Aussagekraft.

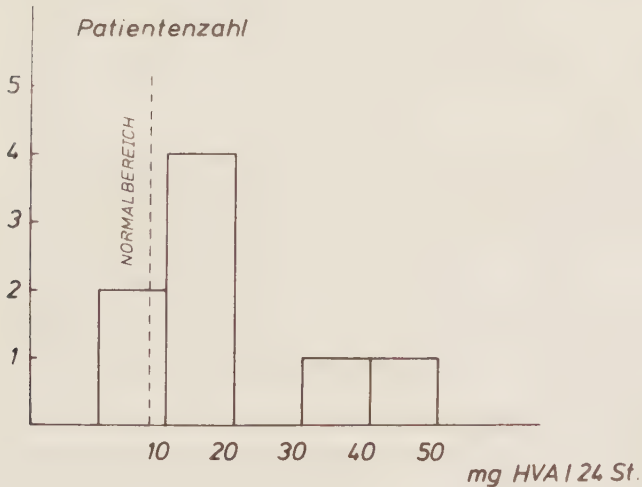


Abb. 4: HVA-Ausscheidung bei 8 Patienten

Mehrere Autoren fanden HVA-Ausscheidungen bei malignen Phäochromozytomen und werteten diese Beobachtung als Malignitätsbeweis (2;103;107;115;127;139). Giltlow (43) machte allerdings auch hier dieselbe Beobachtung, wie beim Dopamin. Ruthven (107) gibt als obere Normgrenze 7,3 mg/24 St. an. Von 11 Patienten, deren HVA-Ausscheidung bestimmt worden ist, liegen 10 über der Normgrenze.

(7) Vanillinsäure: Sie entsteht sowohl aus HVA, als auch aus Dopamin (115). Vanillinsäure sei allerdings kein Malignitätsindikator, sondern nur Hinweis auf eine Katecholaminüberproduktion (131).

#### 4. Lokalisationsdiagnostik und Röntgenbefunde:

Wenn durch eine typische Anamnese und durch den Nachweis der entsprechenden Substanzen im Urin die Phäochromozytombiagnose gesichert ist, stellt sich die Frage nach der Lokalisation des Tumorgewebes. Es gibt verschiedene Verfahren, die eine Lokalisation und damit auch unter Umständen eine gezielte Therapie ermöglichen.

##### a) Hormonspektrum:

Einen ersten Hinweis kann das Verhältnis Adrenalin zu Noradrenalin bezogen auf die Gesamtkatecholaminausscheidung beinhalten (116). Beim Gesunden besteht die Katecholaminausscheidung zu 85% aus NA und zu 15% aus A. Bei Phäochromozytompatienten, die nur NA ausscheiden ist in 1/3 der Fälle der Tumor extraadrenal lokalisiert, in 2/3 adrenal. Eine Erhöhung des Adrenalinanteils dagegen spricht für einen adrenalen Sitz (40;92).

##### b) Röntgenuntersuchungen:

Es gibt verschiedene Untersuchungsmethoden, die sich in ihrer diagnostischen Aussagekraft und im Ausmaß der Belastung für den Patienten unterscheiden.

(1) Übersichtsaufnahmen: Bei der Phäochromozytombiagnostik ist in erster Linie die Abdomenübersicht von Bedeutung, da

99 % der Tumore in diesem Bereich zu finden sind. Dieser Aufnahmetechnik zugänglich sind allerdings nur große oder verkalkte Geschwülste (92;133). Etwa 10 - 30 % sollen diese Voraussetzungen erfüllen (40). Thoraxaufnahmen können zur Abklärung der sehr seltenen intrathorakalen Phäochromozytome (129) und zur Metastasensuche herangezogen werden (64).

(2) Ausscheidungsurographie: Ein NNM-Tumor kann sich im Ausscheidungsurogramm durch Verdrängungserscheinungen und durch Unverschieblichkeit der Niere äußern (139). Aber auch mit dieser Methode sind nur große Tumore nachweisbar (137). Rossi (104) und v. Euler (40) geben die Trefferquote mit 20 - 40 % bzw. 30 - 50 % an. Ein weiterer Autor (143) fand nur in 1/3 seiner Fälle so einen Lokalisationshinweis und gibt deshalb dem Urogramm den Stellenwert eines " screening tests ".

Wird dieses Verfahren durch die Abdomenübersicht ergänzt, so kann bei Tumoren mit einem Mindestdurchmesser von 2,5 cm eine Trefferquote von 85 % erreicht werden (49).

Unter den 79 hier zusammengestellten Fällen sind 16 bei denen ein erfolgreiches Urogramm beschrieben ist, nur in einem wird von einem negativen Ergebnis berichtet.

(3) Nierentomographie: Wird diese Technik allein eingesetzt, so ist auch mit ihr eine Tumorlokalisation nur in 1/3 der Fälle möglich (143). In Kombination mit der Urographie ist die Trefferquote 85 % (49).

(4) Retropneumoperitoneum: Diese Untersuchung kann nach Grenzmann (49) in Kombination mit der Nierentomographie bei Tumoren mit einem Mindestdurchmesser von 2,5 cm in 90 % der Fälle eine Lokalisation ermöglichen. Diese Aussage wird von Werning (139) gestützt. Das Retropneumoperitoneum alleine hat eine Zuverlässigkeit von 50 % (40). Die Nachteile bestehen darin, daß links leicht falsch negative Ergebnisse entstehen, da die Nebenniere auf den oberen Nierenpol projiziert wird (92;115) und, daß extraadrenale Geschwulstherde dieser Untersuchung nicht zugänglich sind (104).

(4) Angiographie: Hier steht die transfemorale retrograde Aortographie im Vordergrund vor der selektiven NN-Arteriographie (92;139). Die Vorteile sind, daß auch extraadrenale Phäochromozytome, unter Einschluß der thorakalen, sicher diagnostiziert werden können, wenn die Aortographie auf verschiedenen Etagen durchgeführt wird und, daß die Ausführung einfacher ist, als die der selektiven NN-Angiographie (9;92;137). Dieses Verfahren ist das einzig sichere zur Lokalisationsdiagnose (143); Grenzmann (49) konnte auf diese Weise bei 100 % seiner Fälle den Sitz des Tumors bestimmen. Die Gefahr der Auslösung eines hypertensiven Anfalls kann durch eine Prämedikation im Sinn der später zu besprechenden symptomatischen Therapie ausgeschaltet werden.

Bei 5 der 80 Fälle der Sammelkasuistik wird eine erfolgreiche Aortographie berichtet.

(5) Nebennierenphlebographie: Das NN-Venensystem ist leichter zugänglich als das arterielle System, da es nur eine abführende Vene gibt. Ein weiterer Vorteil ist, daß keine hypertensiven Krisen während der Untersuchung auftreten. Es sollen Tumore bis zu einer Mindestgröße von 5 mm bis 1 cm darstellbar sein. Der Nachteil der Phlebographie liegt darin, daß keine extraadrenal gelegenen Phäochromozytome aufgefunden werden können (137). Mühlhoff (92) schlägt vor, diese Untersuchung mit einer Cavakatheterisierung zu kombinieren.

(6) Röntgenologisch Malignitätskriterien: Tumore, die in der angiographischen Darstellung als " größere Veränderungen mit verwaschenen Konturen " erscheinen sind malignitätsverdächtig (49), können sich aber in weiteren Verlauf doch noch als gutartig erweisen (92). Weitere Hinweise auf eine bösartige Natur ergeben sich aus röntgenologischen Metastasennachweisen. Größere Lungenmetastasen erscheinen in der Lungenübersicht als kleine, meist multiple Herde (64). Auch durch Skelettaufnahmen lassen sich öfters Absiedelungen auffinden. James (64) konnte bei 10 von 16 Patienten Skelettmetastasen nachweisen.

Sie erscheinen als scharf begrenzte, osteolytische, vermehrt strahlendurchlässige, homogene, "ausgestanzt" wirkende Herde (92). In besonderen Einzelfällen finden noch andere Untersuchungen, wie z.B. Myelographie u.a., Anwendung.

Je 5 Fälle röntgenologisch nachgewiesener Skelett- und Lungenmetastasen finden sich unter den 80 Fällen der Sammelkasuistik.

c) Chirurgische Lokalisation:

Sjordesma (129) hält weitergehende Lokalisationsmaßnahmen für in der Regel nicht angezeigt, da 99 % der Tumore im abdominalen Bereich liegen und ihre Lage am besten während des chirurgischen Eingriffs bestimmt wird. Ein anderer Autor (17) lehnt allerdings die Probelaparatomie wegen des im Gegensatz zu den Röntgenuntersuchungen höheren Risikos ab.

d) Lokalisation durch Blutabnahme mit dem Cavakatheter:

Bei dieser Methode werden im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule von Wirbelkörper zu Wirbelkörper durch einen Cavakatheter Blutproben entnommen und auf ihren Katecholamingehalt untersucht (40;92). Die Ergebnisse einer solchen Untersuchung sind allerdings nicht leicht zu interpretieren (104; 129). In der Sammelkasuistik finden sich 5 Berichte über eine erfolgreiche derartige Untersuchung.

e) NN-Szintigraphie:

Sowohl mit  $^{131}\text{J}$ -dichloro-dichloräthan (130), als auch mit  $^{125}\text{J}$ -19-jodocholesterol (80) ist eine szintigraphische Darstellung der NN-Rinde möglich. Hinweise auf einen Markprozeß können sich aus Deformierungen oder Auftreibungen des speichernden Gewebes ergeben. Vor allem für die Diagnostik des malignen Phäochromozytoms wäre eine szintigraphische Darstellung chromaffinen Gewebes von besonderer Bedeutung (52;92). Andersson (3) konnte nachweisen, daß  $\text{C}^{14}$ -dopamin sich in ausreichend hoher Konzentration im Nebennierenmark und in Phäochromozytomen anreichert. Leider ist  $\text{C}^{14}$  aber kein Gammastrahler, so daß noch ein geeignetes Nuclid für diese vielversprechende Methode gefunden werden muß.

f) Ultraschalluntersuchung:

Die NN-Regionen sind bei den meisten Menschen der Ultraschalluntersuchung zugänglich. Die normale Nebenniere stellt sich mit dieser Methode nicht dar; hingegen können Tumore ab 3 cm Durchmesser wegen ihrer kapsulären Begrenzung und ihrer homogenen inneren Textur erkannt werden (11).

III. Therapie

1. Causale Therapie:

a) Operation:

Die Operation wird von den kausalen Therapiemöglichkeiten bei weitem am häufigsten eingesetzt. Da die Mortalität direkt mit der produzierten Hormonmenge korreliert ist (36), kann durch die Verringerung der aktiven Tumormasse eine Lebensverlängerung herbeigeführt werden (64). Bei einem solchen Eingriff, der sowohl den Primärtumor, als auch in besonderen Fällen Metastasen betreffen kann, ist ein Erfolg, wegen des gewöhnlich sehr langsamen Tumorwachstums, wahrscheinlich (52;64).

Der Patient ist während der Operation zwei typischen Risiken ausgesetzt. Bei Einleitung der Anästhesie und während der Manipulation am Tumor selbst steigt die Katecholaminausschüttung stark an, was zu krisenhaften Blutdrucksteigerungen und zu Arrhythmien führen kann. Nach dem Abklemmen der Tumorvenen kann es andererseits zu einem gravierenden Blutdruckabfall kommen (109;140). Verschiedene Autoren (108;129;140) empfehlen deshalb generell eine Vorbehandlung entsprechend der symptomatischen Therapie. Harrison (51) hält dagegen eine solche Präventivmaßnahme nur in bestimmte Fällen für notwendig (Tachykardie über 140/min; Dauerhochdruck über 200/120 mm Hg). Die Mortalität wird heute mit 4 - 15 % angegeben (17; 64;140).

Unter den 80 Fällen der Gruppe I sind 56 bei denen von einem operativen Eingriff berichtet wird. Bei 21 Patienten wurden zwei oder mehr Operationen durchgeführt und bei 16 waren auch Metastasen Gegenstand der chirurgischen Behandlung. In 4 Fäl-

len konnte die Operation nicht überlebt werden (45 F2; 50; 58; 78); der letzte derartige Bericht wurde 1963 veröffentlicht (58). 3 mal stellte sich heraus, daß der Tumor völlig inoperabel ist (65 F2; 95 F1; 100) und 4 mal war nur eine Teilresektion möglich (27; 28 F1; 36 F1+2). In 7 Fällen fehlen die Angaben über den Operationserfolg; 36 mal wird eine völlige Normalisierung des Symptombildes und der Befunde bzw. eine deutliche Besserung berichtet. Bei 7 Patienten stellte sich kein Operationserfolg ein (5; 27; 38 F2; 45 F1; 99 F2; 116; 134).

#### b) Strahlentherapie:

Immer wieder wird von Versuchen berichtet durch Strahlentherapie (sowohl Röntgenbestrahlung, als auch  $\text{Co}^{60}$ ) den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Bei keinem der 7 Patienten aus der Kasuistik, die nach einer erfolgreichen Operation nachbestrahlt wurden, konnte ein deutlicher Unterschied im weiteren Fortschreiten der Krankheit gegenüber den nicht nachbestrahlten festgestellt werden.

James (64) führte Bestrahlungen an 2 Patienten mit inoperablen Primärtumoren durch. Beim ersten (2400 + 1800 r) stellte sich kein Erfolg ein; der zweite (3500 r) lebt noch nach 10 Jahren, wobei der Autor diese Lebensdauer nicht unbedingt als Therapieerfolg wertet, da auch ohne Bestrahlung lange Überlebenszeiten möglich sind.

In 12 Fällen wurden Metastasen einer Strahlenbehandlung unterzogen, 4 mal mit deutlichem Erfolg, 3 mal konnte keine Besserung festgestellt werden. Moloney (90) stellte fest, daß Tumorzellen in weichem Gewebe praktisch keine Strahlensensibilität zeigen, Knochenmetastasen dagegen gut zu behandeln sind; an den bestrahlten Stellen zeigten sich später keine Rezidive, während die weitere Aussaat nicht eingeschränkt war. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt James (50), der bei Lymphknotenmetastasen und solchen im Skelett, die mit nur 2500 r angegangen wurden, keine Erfolge erzielte, dagegen einen Patienten, dessen Skelettmetastasen mit 4800 r behandelt wurden,

über 12 Jahre am Leben halten konnte. Er folgert daraus, daß niedrigen Dosen der Erfolg verwehrt ist, dagegen mit hoher Dosierung jahrelang eine wirksame Palliativtherapie betrieben werden kann. Auch Joseph (66) berichtet einen ähnlichen Verlauf.

Die hohe Strahlenresistenz des malignen Phäochromozytoms wird auf die Anwesenheit der Katecholamine im Tumorgewebe zurückgeführt (15; 57; 64).

#### c) Chemotherapie:

Moloney (90) und Boehmer (15) berichten übereinstimmend, daß keine wirksamen Chemotherapeutika zur kausalen Behandlung des malignen Phäochromozytoms bekannt sind. Nur Joseph (66) beschreibt einen Fall, in dem durch den Einsatz von Endoxan<sup>R</sup> (Cyclophosphamid) 50 mg/24 St. eine allerdings nur vorübergehende Remission der subjektiven und objektiven Symptome erreicht wurde.

#### 2. Symptomatische Therapie:

Die kausale Therapie des malignen, metastasierenden Phäochromozytoms führt in der Regel nicht zu einer vollständigen Beseitigung des Tumorgewebes. Die Tatsache, daß den anderweitig unbehandelten Patienten der Tod auf Grund cardio-vascularer Schäden oft wesentlich früher ereilt, als es auf Grund des malignen Charakters des Tumors der Fall wäre, erklärt, daß durch eine wirksame symptomatische Therapie eine unter Umständen beträchtliche Lebensverlängerung bewirkt werden kann (5; 36; 101; 108; 109; 129; 140).

Mit zahlreichen Substanzen wurde versucht eine derartige Behandlung durchzuführen. Die meisten erwiesen sich aber als zu schwach oder zu kurzfristig wirksam (4; 5; 108); z. B. setzten verschiedene Autoren Reserpin ein, ohne einen Erfolg zu erzielen (2; 37; 61). Nur bestimmte Medikamente, die zwei Gruppen verschiedener Wirkungsmechanismen angehören, ermöglichen eine effektive symptomatische Therapie.

a) Rezeptorenblocker:

(1) Phenoxybenzamin ( Dibenzylin<sup>R</sup> ): Nach Sack (109) muß die optimale therapeutische Dosis individuell ermittelt werden; sie ist dann erreicht, wenn der Blutdruck konstant normale Werte aufweist und die orthostatische Regulationsstörung gebessert ist (108). Nach der Erfahrung dieses Autors liegt die optimale Dosierung zwischen 30 und 240 mg/24 St. Sjordesma (129) gibt als Dosierung 40 - 100 mg/24 St. an. Nach intravenöser Gabe tritt innerhalb einer Stunde die Wirkung ein und kann dann bis zu 48 Stunden anhalten. Bei oraler Gabe kann es 2 Stunden bis zum Wirkungseintritt dauern, die Andauer beträgt dann aber nur bis zu 12 Stunden. Wegen dieser langen Wirkungs-dauer wird 2 x täglich die halbe Gesamtdosis appliziert (108; 109; 129). Durch dieses Medikament läßt sich der Befund weitgehend, oder sogar vollständig normalisieren (36; 99; 108; 109; 129). Selbst erhebliche EKG- und Augenhintergrundsver-änderungen konnten sich ganz zurückbilden.

Als Nebenwirkungen werden erwähnt (36; 108): Tachykardie, Schnupfengefühl, Miosis, leichte Sedierung und bei besonders langer Anwendung Störungen im Sexualbereich.

Insgesamt bezeichnet Pyörälä (99) Phenoxybenzamin als das für jahrelange Therapie am besten geeignete Medikament.

In der Sammelkasuistik finden sich 9 Fälle, bei denen eine Therapie mit Phenoxybenzamin beschrieben wird. Bei 4 Patienten konnte so das Krankheitsbild normalisiert werden (16; 37 F 1+2; 38), bei 5 war zumindest eine Besserung zu erreichen (5; 24; 27; 65; 90). Die Angaben über die Dosierung schwanken zwischen 20 mg und 200 mg/24 St. Es besteht allerdings kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der verabreichten Menge und dem Therapieerfolg: Einmal konnte mit 20 mg/24 St. eine vollständige Normalisierung des Krankheitsbildes erreicht werden (38), ein anderes mal mit der zehnfachen Tagesmenge nur eine Besserung.

(2) Phentolamin ( Regitin<sup>R</sup> ): Dieses Medikament wirkt prinzipiell wie Phenoxybenzamin (15), hat aber den schwerwiegen-

den Nachteil einer kurzen Wirkungsdauer ( 3-4 Stunden ) und ist somit für die Dauertherapie nicht geeignet (36; 108; 109). Von den Nebenwirkungen werden unter anderem intestinale (36; 129) und pectanginöse hervorgehoben. Das Haupteinsatzgebiet dieses Pharmakons ist die Bekämpfung des akuten Hochdruck anfalls (108).

(3) beta-Blocker: Werning (140) empfiehlt bei Tumoren, die nur Adrenalin sezernieren die Gabe eines beta-Blockers und bei solchen, die beide Katecholamine produzieren eine Kombination von alpha- und beta-Blockern. Harrison (52) berichtet von einem Patienten, der mit einer solchen Kombination seit Jahren beschwerdefrei lebt. Im Gegensatz dazu verweist Sack (108) darauf, daß bei allen seinen Patienten sich das gesamte klinische Erscheinungsbild durch alleinige Gabe von Phenoxymethamin normalisierte und, daß eine zusätzliche Behandlung mit beta-Blockern diesen Effekt sogar antagonisierte.

b) Synthesehemmende Substanzen:

(1) alpha- Methyl- para-tyrosin ( alpha-MPT ): Die Tyrosinhydroxylase katalysiert den für die Katecholaminsynthese geschwindigkeitbestimmenden Reaktionsschritt von Tyrosin zu DOPA. Mit alpha-MPT kann in vivo diese Reaktion wirksam gehemmt werden (2; 37; 134).

Die enterale Resorption dieses Pharmakons ist gut, da 53 - 88 % einer täglichen Dosis unverändert im Urin erscheinen (37). Als Indikator für die Wirkung von alpha-MPT wird die Veränderung der Ausscheidung der Katecholamine und ihrer Abbauprodukte im Urin verwendet. Amery (2) stellte fest, daß unter alpha-MPT-Behandlung signifikant weniger Adrenalin, Noradrenalin und VMA ausgeschieden werden, HVA und Dopamin erscheinen vermehrt im Urin. Engelman (37) konnte unter Verwendung der VMA-Ausscheidung als Indikator für die Katecholaminsynthese bei 14 Phäochromozytompatienten ( darunter 4 maligne ) einen Rückgang der Ausscheidung um 23 - 71 % feststellen. Bei 5 Patienten wurden sogar die Normgrenzen unterschritten. Bei einer weiteren Untersuchung des selben Autors

an einer Gruppe von 22 Patienten ( darunter 7 maligne ) ergaben sich Syntheseeinschränkungen von 20 - 79 %. Bei 7 Patienten wurden Normwerte erreicht. Die maximale erreichbare Hemmrate liegt somit bei 70 - 80 % (39). Auch andere Autoren (129; 134) geben ähnliche Werte an. Nach Engelman (37; 38) ergab sich entsprechend der Abnahme der Syntheserate eine deutliche Besserung, oder gar Normalisierung des klinischen Erscheinungsbildes der Patienten. Auch Sjordasma (129) und Tcherdakoff(134) machten entsprechende Beobachtungen.

| Autor<br>Fall Nr. | tägl.<br>a- MPT<br>( mg ) | A+NA g/24 h |       | VMA mg/24 h |       | MNE mg/24 h |       | HVA mg/24 h |       |
|-------------------|---------------------------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
|                   |                           | vor         | unter | vor         | unter | vor         | unter | vor         | unter |
| 38 F1             | 2000                      | 8300        | 210   | 72,8        | 18,2  |             |       |             |       |
| F2                | -4000                     | 2000        | 550   | 23,0        | 7,6   |             |       |             |       |
| 99 F1             | 1200                      | 1013        | 454   | 16,3        | 11,1  | 7,6         | 6,1   | 11,5        | 9,5   |
| F2                | 2000                      | 215         | 215   | 18,5        | 10,3  | 7,9         | 5,4   | 15,1        | 10,5  |
| F3                | 2000                      | 910         | 820   | 42,2        | 27,8  | 21,9        | 13,5  | 32,0        | 35,3  |
| F4                | 2500                      | 1670        | 3370  | 53,0        | 22,6  | 23,3        | 12,0  | 15,1        | 19,6  |
| F5                | 2000                      | 134         | 73    | 32,5        | 23,0  | 13,2        | 9,4   | 11,3        | 5,3   |
| 2                 | 2000                      |             |       | +++         | +     |             |       |             |       |
| 134               | 2000                      |             |       | 57,4        | 7,5   |             |       |             |       |

Tab. 2: Veränderungen des Katecholaminstoffwechsels unter alpha-MPT-Therapie. ( MNE = Metanephrine )

Die optimale Dosis muß für jeden Patienten individuell ermittelt werden (134). die Angaben darüber bewegen sich zwischen 0,6 und 4 g/24 St. Werning (140) schlägt 4 - 8 x täglich 250 mg vor. Engelman (38) beobachtete, daß bis zu einer Gesamtmenge von 1,5 g/24 St. bei ansteigender Dosierung der the-

therapeutische Effekt parallel dazu zunimmt, beim Überschreiten dieser Grenze aber deutliche Besserungen im klinischen Bild nicht mehr erreicht werden können. Nach Einsetzen der Therapie dauert es 2 - 3 Tage bis zur vollen Entfaltung der Wirkung und nach Absetzen des Medikaments 3 - 4 Tage bis zu Wiedereinsetzen der Symptomatik (38).

Die Applikation erfolgte bei allen Autoren per os. In einer Gruppe von 46 Patienten traten folgende Nebenwirkungen auf (38): Sedierung und Müdigkeit in 44 Fällen. Diese Wirkung setzte 18 - 24 Stunden nach Therapiebeginn ein, erreichte ihren Höhepunkt nach 2 - 3 Tagen und war nach ca. einer Woche verschwunden, falls die Dosis nicht erhöht wurde. Bei einer Dosierung unter 300 mg/24 St. soll diese Nebenwirkung, die den wesentlichen limitierenden Faktor darstellt, nicht auftreten (134). In 4 Fällen ( Dosis zwischen 2 und 4 g/24 St. ) traten Depressionen und Angstzustände auf, die eine Reduzierung der zugeführten alpha-MPT-Menge notwendig machten. Drei Patienten entwickelten Tremor an den Extremitäten, 5 eine Diarrhoe und einer Mundtrockenheit. Bei den Patienten, die Müdigkeit zeigten, folgte nach Absetzen des Medikaments für 2 - 3 Tage eine Phase mit Schlaflosigkeit. Ansonsten ergaben sich keine Hinweise auf eine Toxizität.

Sjordesma (129) hebt hervor, daß die Therapie mit alpha-MPT durch die Beseitigung des Katecholaminexzesses auch alle dadurch hervorgerufenen Symptome aufhebt; d.h. auch solche, die durch Blockade der alpha-Rezeptoren nicht angegangen werden können ( z.B. Ileus, Opstipation ). Von Bedeutung sind die Feststellungen, daß benigne und maligne Phäochromozytome auf diese Therapie gleich gut ansprechen (38) und, daß keine Bedenken gegen eine Langzeittherapie mit alpha-MPT bestehen (38; 129).

In der Sammelkasuistik finden sich 11 Fälle, bei denen eine alpha-MPT-Therapie beschrieben wird. Als Tagesdosierung wurden einmal 1200 mg (99 F1), 8 mal 2000 mg (2; 38; 65 F1+2; 99 F2+3+5; 134) und je einmal 2500 mg und 4000 mg (38 F2; 99 F4) gegeben. Diese Angaben sind Höchstwerte und Ergebnis ei-

ner ansteigenden Dosierung zur individuellen Einstellung. Als ein für den Therapieerfolg maßgebender Parameter wird 9 mal die Reaktion der Katecholaminausscheidung auf die Behandlung angegeben: Eine Rückkehr zu Normwerten wurde 3 mal beobachtet (38 F1+2; 134), eine relative Abnahme 4 mal (2; 99 F1+3+5), keine Wirkung in einem Fall (99 F2) und einmal sogar eine Steigerung, was vom Autor aber als Analysefehler interpretiert wird (99 F4).

10 mal werden Angaben über die Symptomatik gemacht.

| Autor<br>Fall Nr. | a-MPT mg/24 St. | Blutdruck mm/Hg |         | a-MPT-The. |
|-------------------|-----------------|-----------------|---------|------------|
|                   |                 | vor-            | unter-  |            |
| 38 F1             | 2000            | 180/125         | Norm    |            |
| F2                | -4000           | 190/120         | geb.    |            |
| 65 F1             | 2000            | 190/115         | Norm    |            |
| F2                | 2000            | 210/130         | Norm    |            |
| 99 F1             | 1200            | 140/102         | 135/100 |            |
| F2                | 2000            | 220/154         | 218/158 |            |
| F3                | 2000            | 138/102         | 118/87  |            |
| F4                | 2500            | 213/146         | 188/128 |            |
| F5                | 2000            | 160/105         | 150/95  |            |
| 2                 | 2000            | 235/150         | 140/90  |            |

Tab. 3: Veränderungen des Blutdrucks unter alpha-MPT-Therapie. ( geb. = gebessert )

Bei 7 Patienten kehrten die Blutdruckwerte in den Normbereich zurück (2; 37 F1; 65 F1+2; 99 F1+3+5), eine relative Besserung wurde 2 mal erreicht (37 F2; 99 F4) und einmal kein

Erfolg festgestellt (99 F2). Die subjektiven Symptome verhielten sich entsprechend. Nur einmal wird erwähnt, daß keine Besserung des subjektiven Befindens eintrat (99F2). Diese Angaben ergeben sich aus Durchschnittswerten für den Zeitraum der höchsten Dosierung, da auch unter alpha-MPT-Therapie deutliche Schwankungen möglich sind (99). Pyörälä (99) folgert aus seinen Beobachtungen, daß eine solche Behandlung unter Umständen mit einer Phenoxybenzamintherapie kombiniert werden muß, um eine adäquate Kontrolle des Hochdrucks zu erreichen.

Nebenwirkungen im Sinne der weiter oben erwähnten traten bei zwei Patienten auf (65 F2; 134).

(2) alpha-Methyl-Dopa: Engelmann (36) stellte fest, daß sich mit alpha-Methyl-Dopa beim Phäochromozytom die VMA-Ausscheidung um max. 20 % einschränken läßt. Der so angezeigte Umfang der Syntheseeinschränkung ist seiner Meinung nach zu gering um eine Besserung herbeizuführen. In der Sammelkasuistik sind 4 Fälle mit alpha-Methyl-Dopa-Behandlung beschrieben. Als Dosierung wird 3 mal 2000 mg/24 St. (86; 121 F1+2) und einmal 1000 mg/24 St. (2) angegeben. Nur in einem Fall wird eine Abnahme der VMA-Ausscheidung erwähnt. Je einmal konnte der Blutdruck normalisiert (121 F1) bzw. gebessert werden (86). Bei den beiden anderen Patienten (2; 121 F2) konnte keine Besserung erreicht werden.

#### IV. Verlauf

##### 1. Operationsergebnisse:

Angaben über Zahl, Art und Therapieerfolg der Operationen finden sich im Kapitel " Therapie ".

Postoperative Komplikationen werden selten beschrieben. Zweimal entwickelten sich bei den Fällen der Gruppe I Fieber (12; 111) und einmal eine Darmnekrose (18), die einen weiteren Eingriff erforderlich machte. 4 Patienten überlebten die Operation nicht (21 F2; 50; 58; 78).

Aus der Gruppe II wird ein Fall mit postoperativer Urämie be-

richtet (119), an der der Patient dann verstarb. In einem Fall wurde die Operation nicht überlebt (62).

## 2. Rezidivhäufigkeit:

Die Rezidivneigung des malignen Phäochromozytoms ist sehr ausgeprägt. Der Erfolg der operativen Therapie ist dadurch auf längere Sicht deutlich eingeschränkt.

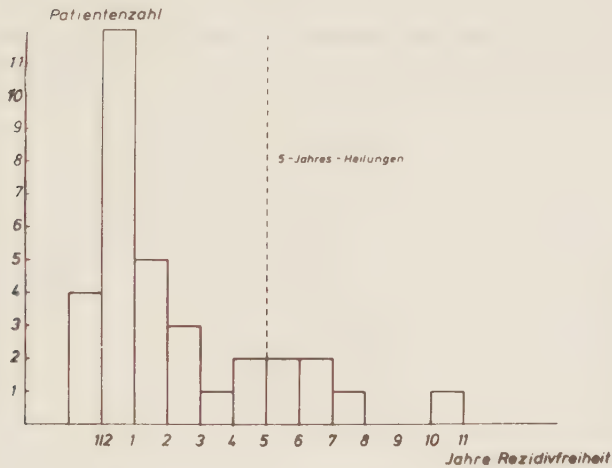


Abb. 5: Auftreten von Rezidiven nach der Erstoperation.

Von den 80 Fällen der Gruppe I werden 36 sowohl hinsichtlich der Radikalität des Eingriffs, als auch des therapeutischen Erfolges als erfolgreich operiert beschrieben; hinzu kommen 4 bei denen nur Angaben über die Radikalität der Operation gemacht sind. Von diesen 40 Patienten bekamen 34 ein Rezidiv, bei 4 finden sich keine Angaben zu diesem Gesichtspunkt, einmal traten Fernmetastasen ohne nachgewiesenes Lokalrezidiv auf (90) und nur in einem Fall war ein Patient über einen Be-

obachtungszeitraum von 9 Jahren ohne Rezidiv (44). Darüber hinaus hatten 6 Patienten eine 5-Jahresheilung, wobei sich allerdings später dann doch noch Rezidive entwickelten. Bei 16 Patienten wurde bereits innerhalb eines Jahres ein erneutes Tumorwachstum festgestellt.

### 3. Metastasierung:

Da der Nachweis von Metastasen das einzige absolut sichere Malignitätskriterium darstellt, finden sich bei 78 Patienten der Gruppe I Tochtergeschwülste. Nur in einem Fall (95), der, um der Einteilung von Palmieri (95) zu folgen, in dieser Gruppe geführt wird, werden zu diesem Gesichtspunkt keine Angaben gemacht.

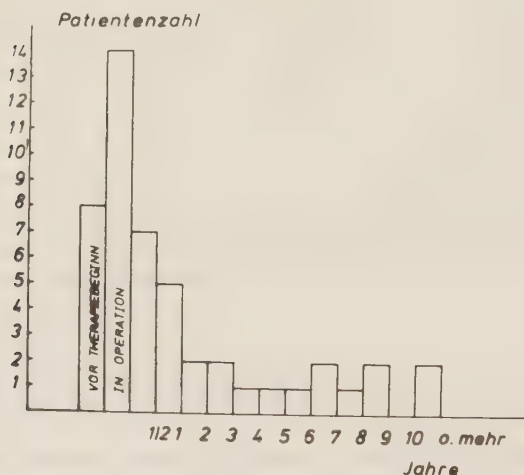


Abb. 6: Zeitpunkt des Metastasennachweises bei 48 Patienten aus Gruppe I

In 19 Fällen finden sich keine Hinweise auf das chronologische Auftreten und in 11 erfolgte keine Therapie, so daß der

zeitliche Bezugspunkt fehlt. 14 mal wurden die Metastasen während der ersten Operation erkannt, wobei es sich 8 mal um Lymphknotenbefall handelte. Bei 12 Patienten wurden sie Absiedelungen in andere Organe innerhalb eines Jahres nach der Erstoperation entdeckt; 2 Patienten hatten metastasenfreie Intervalle von 10 bzw. 16 Jahren.

Unter den Fällen der Gruppe II beträgt das längste metastasenfreie Intervall, das dokumentiert wird 2 Jahre.

Die Metastasen der Patienten aus Gruppe I hatten ihre Lokalisation vornehmlich in 4 Organsystemen: 36 mal waren die para-aortalen Lymphknoten befallen, Teile des Skeletts waren in 31 Fällen befallen, 30 mal fanden sich, bisweilen multiple, Tumorknoten in der Leber und 24 Patienten hatten Lungenmetastasen. Es ist vielleicht bemerkenswert, daß sich 7 mal Pleurametastasen entwickelten.

| Lokalisation | Pat.zahl | Lokalisation | Pat.zahl |
|--------------|----------|--------------|----------|
| Lymphknoten  | 36       | Niere        | 2        |
| Skelett      | 31       | Rückenmark   | 1        |
| Leber        | 30       | Rückenmusk.  | 1        |
| Lunge        | 24       | Schilddrüse  | 1        |
| Pleura       | 7        | Pankreas     | 1        |
| Gehirn       | 4        | Peritonäum   | 1        |
| Lokal        | 3        | Bauchwand    | 1        |

Tab. 4: Lokalisation und Häufigkeit von Metastasen bei 78 Patienten aus der Gruppe I.

Auch Palmieri (95) stellte fest, daß Leber, Lunge Skelett und Lymphknoten in etwa gleich häufig Sitz von Tochtergeschwülsten sind. James (82) fand, daß Leber, Lymphknoten und Skelettmetastasen sowohl bei Patienten auftreten, die ihrer Krankheit

schnell erliegen, als auch bei solchen mit einem sehr langen Krankheitsverlauf. Das Auftreten von Lungenmetastasen sei aber ein prognostisch sehr ungünstiges Zeichen, da alle Patienten, bei denen er diese beobachtete, dann innerhalb von 6 Monaten verstarben.

Wüst (141) hebt die Tatsache hervor, daß die Lebermetastasen, abgesehen vom Lymphknotenbefall die häufigsten sind, obwohl die Nebennieren nicht zum portalen Kreislauf gehören. Die Knochenmetastasen sind nach seinen Beobachtungen die nächst häufigsten. Absiedelungen in der Lunge finden sich erst an vierter Stelle, obwohl wegen der häufigen Gefäßeinbrüche des Primärtumors laufend Geschwulstzellen in die Lunge geschwemmt werden müßten.

#### 4. Überlebenszeiten:

Wegen des geringen Umfanges des auswertbaren Materials können aus den daraus erstellten Daten keine sicheren Schlüsse bezüglich der Wirksamkeit der verschiedenen Therapiemöglichkeiten gezogen werden. Dennoch wurde bei den Überlebenszeiten ab Therapie versucht nach den verschiedenen Behandlungsverfahren aufzuschlüsseln.

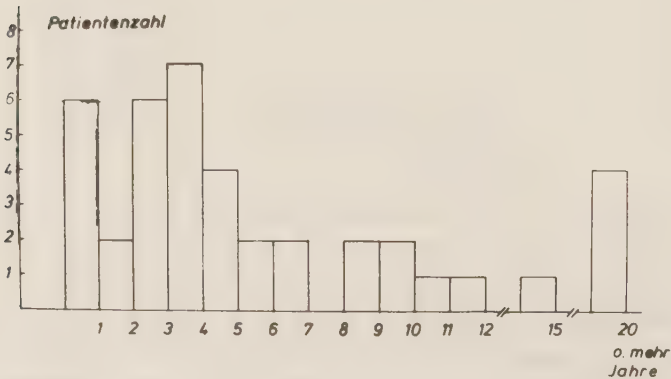


Abb. 7: Überlebenszeit von 40 Patienten aus Gruppe 1 ab Symptombeginn.

| Jahre | Operation |    | Op. + sympt. Th. |    | Gesamt |    |
|-------|-----------|----|------------------|----|--------|----|
|       | ÜZ        | BZ | ÜZ               | BZ | ÜZ     | BZ |
| 1/2   | 4         |    | 1                |    | 5      |    |
| 1     | 7         | 2  | 5                | 1  | 12     | 3  |
| 2     | 1         | 2  | 2                | 2  | 3      | 4  |
| 3     | 2         |    | 1                |    | 3      |    |
| 4     |           |    |                  | 1  |        | 1  |
| 5     |           | 1  |                  |    |        | 1  |
| 6     |           |    |                  | 1  |        | 1  |
| 7     |           | 1  |                  |    |        | 1  |
| 8     | 1         | 1  |                  |    | 1      | 1  |
| 9     |           | 2  |                  | 1  |        | 3  |
| 10    |           | 1  | 1                |    | 1      | 1  |
| 12    |           |    |                  | 1  |        | 1  |
| 14    |           | 1  |                  |    |        | 1  |
| 15    |           | 1  |                  |    |        | 1  |
| 20    | 1         |    |                  | 1  | 1      | 1  |

Tab. 5: Überlebenszeit (ÜZ) und Beobachtungszeit (BZ) ab Therapie von 46 Patienten der Gruppe I.

In der Gruppe II findet sich kein längerer Überlebenszeitraum ab Therapie, der länger als 4 Jahre ist, was eventuell ein Hinweis auf den maligneren Verlauf der in dieser Gruppe zusammengefassten Fälle sein könnte.

## V. Autopsie- und Biopsiebefunde

### 1. Makropathologische Befunde:

#### a) Pathologische Veränderungen:

Bei 32 Patienten der Gruppe I machen die Autoren Angaben über pathologische Veränderungen an Organen, die nicht unmittelbar vom Tumorwachstum befallen sind.

(1) Hypertoniefolgen: 20 mal wird eine Hypertrophie des linken Herzens festgestellt und in 7 Fällen eine generalisierte Arteriosklerose; dabei wird 2 mal ausdrücklich auf den fortgeschrittenen Befall der Gehirngefäße und 4 mal auf den der Nierengefäße hingewiesen. Auch von 2 infarzierten Herzen wird berichtet.

(2) Befunde an endokrinen Drüsen: Von Interesse ist der Zustand der nicht tumorös befallenen Nebennieren; 14 mal werden diesbezüglich Angaben gemacht. In 12 Fällen ist das zum befallenen contralateral gelegene Nebennierenmark ohne Auffälligkeiten, nur je einmal erscheint es hyper- bzw. hypoplastisch. Bei einem Patienten ist der Pankreas durch Tumorkompression auf "papierdicke" komprimiert und bemerkenswerterweise sind 2 Patienten neben ihrer Erkrankung am malignen Phäochromozytom auch noch Träger eines medullären Schilddrüsenkarzinoms.

(3) Harnorgane: Wegen der engen topographischen Beziehungen werden diese Organe leicht durch den Tumor in Mitleidenchaft gezogen. 3 mal wurde der Ureter verdrängt, so daß in 2 Fällen eine Hydronephrose daraus resultierte. Je einmal wurde eine Nierenvenen- bzw. Nierenarterienthrombose festgestellt und ein weiteres mal ergab sich Nierenarterienstenose durch Tumorkompression.

(4) Sonstige Befunde: Bei 2 Patienten fand man eine Lungenembolie ( eine davon als Geschwulstembolie ), bei einem einen Aszites und in einem weiteren Fall waren große Bezirke des Kolons nekrotisch. Bei 2 Patienten trat die Krankheit in Kombination mit Neurofibromatose Recklinghausen auf (22;116) und

in einem anderen Fall war die Schwester des Patienten auch an einem, allerdings gutartigen, Phäochromozytom erkrankt (28). James (64) fand in einer Gruppe von 16 Patienten 3 mit der Trias bilaterales malignes Phäochromozytom, medulläres Schilddrüsenkarzinom und Hyperparathyreodismus.

b) Lokalisation:

Als Ausgangsgewebe für ein malignes Phäochromozytom kommt nicht nur das Nebennierenmark in Betracht, sondern das gesamte sympathische Nervensystem.

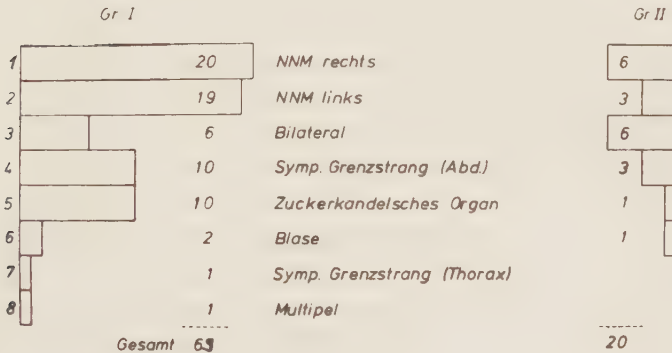


Abb. 8: Ausgangsorte des Primärtumors und ihre Häufigkeit bei 69 Patienten aus Gruppe I und 20 aus Gruppe II.

Es bestehen allerdings deutliche Schwerpunkte bezüglich des Ursprungs dieser Tumore. Bei 69 Patienten aus Gruppe I war das Nebennierenmark 39 mal und damit bei weitem am häufigsten der Sitz des Primärtumors. Das Verhältnis linke zu rechte Seite beträgt 19 : 20, d.h. es ist keine der beiden Nebennieren bevorzugt befallen.

Es fällt auf, daß der Anteil der bilateral entstandenen Tumore in Gruppe I relativ nieder ist (6 aus 69), im Gegensatz zu

Gruppe II, wo in 6 von 20 Fällen Geschwülste in beiden Nebennieren gefunden wurden. Nach Roth (105) sollen 30 % der malignen Phäochromozytome ihren Ausgang bilateral nehmen.

24 Patienten der Gruppe I hatten einen Tumor mit extraadrenalem Sitz. James (64) fand in einem Kollektiv von 16 Patienten 3 extraadrenale Fälle. Schönbeck (116) fand unter 38 malignen Phäochromozytomen 18 extraadrenale und 6 bilaterale.

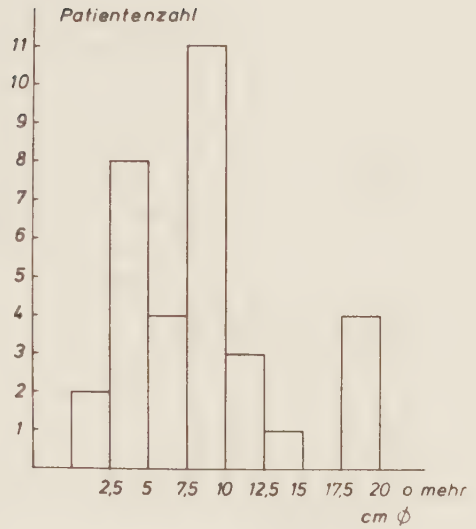
c) Tumorbeschaffenheit:

Das maligne Phäochromocytom wird oft als von einer Kapsel umgeben beschrieben. Nur 2 mal wird das Fehlen einer solchen erwähnt (79; 93). Diese Begrenzung verhindert aber nicht ein invasives Wachstum des Tumors in seine Umgebung hinein, denn etwa in gut der Hälfte der Fälle, wo ein kapsulärer Einschluß beschrieben ist, wird eine ausgedehnte Infiltration über die Begrenzung hinaus erwähnt. Ebenfalls nur 2 mal wurde bei einem eingekapselten Tumor keine Infiltration festgestellt. Es können praktisch alle Organe, die der Geschwulst benachbart sind, von dem davon ausgehenden invasiven Wachstum befallen werden. Am häufigsten werden in dieser Hinsicht die Vena Cava, der Retroperitonealraum im allgemeinen, die Aorta, die Nieren und die Leber erwähnt. Unter 31 Fällen sind 5 bei denen keine Invasion festgestellt wurde.

Die Größe der Tumore reicht von wenigen cm bis 20 cm und mehr. Die Gewichtsangaben bewegen sich zwischen 74 g und 1300 g. Die Farbe von Schnittflächen wird ziemlich übereinstimmend als graubraun geschildert; dazwischen können sich noch gelbe und rote Bezirke befinden.

Die Konsistenz ist durchaus weich und die Struktur knollig oder gelappt. Die Geschwülste sind auch in hohem Maße von Hämorrhagien und Nekrosen durchsetzt. Nur in einem Fall gibt der Autor an, daß keine nekrotischen Bereiche gefunden wurden.

Abb. 9: Durchmesser des Primärtumors von 32 Patienten der Gruppe I.



| bef. Organ  | Pat. zahl | bef. Organ   | Pat. zahl |
|-------------|-----------|--------------|-----------|
| Vena Cava   | 8         | Ureter       | 2         |
| Aorta       | 5         | Murkulatur   | 1         |
| Retroperit. | 5         | Symp. Gangl. | 1         |
| Nieren      | 4         | Darm         | 1         |
| Gefäße      | 4         | Pankreas     | 1         |
| Leber       | 3         | Blase        | 1         |
| Wirbelsäule | 3         | Milz         | 1         |
| Diaphragma  | 2         |              |           |

Tab.6: Durch den Primärtumor infiltrierte Organe bei 26 Patienten der Gruppe I.

| FARBE             | BEFUNDE                       | ZAHL d.<br>FÄLLE |
|-------------------|-------------------------------|------------------|
|                   | grau-braun + rot<br>oder gelb | 18               |
| KAPSEL            | (1) keine                     | 2                |
|                   | (2) mit Angaben über Inva-    | 9                |
|                   | (3) ohne " " sion             | 7                |
|                   | (4) ohne Invasion             | 2                |
| KONSISTENZ        | weich                         | 11               |
| STRUKTUR          | knollig                       | 2                |
|                   | gelappt                       | 4                |
| DEGENE-<br>RATION | Blutungen                     | 13               |
|                   | Nekrosen / keine Nekrosen     | 14/1             |
| INFILTRA-<br>TION | Infiltration                  | 26               |
|                   | keine Infiltration            | 5                |

Tab. 7: Makroskopisch feststellbare Merkmale des malignen Phäochromozytoms bei 42 Patienten der Gruppe I.

d) Anteil der malignen an der Gesamtzahl der Phäochromozytomerkrankungen:

Der Anteil der malignen an der Gesamtzahl der Phäochromozytome beträgt etwa 10 %. Den niedrigsten Anteil ermittelte Cahill (21), der in einem Kollektiv von 139 Phäochromozytomträgern bei 8 % eine bösartige Geschwulst fand. Gifford (42) hatte in einer Gruppe von 76 Patienten 11 mit maligner Entartung, was etwa 14 % entspricht. Nach James (64), der die 117 Fälle auswertete, die zwischen 1935 und 1968 an der Mayo-Klinik

wegen eines chromaffinen Tumors behandelt wurden, beträgt der Anteil 13,7 %. Minno (88) überprüfte 15 984 Autopsieberichte und fand darunter 13 gutartige und ein bösartiges Phäochromozytom.

Nach Roth (105) soll sich unter den bilateralen Geschwülsten der Anteil der bösartigen auf 30 % erhöhen.

| ANTEIL MALIGNER AN DER GESAMTZAHL DER PHÄOCHROMOZYTOME | LIT. |
|--------------------------------------------------------|------|
| 8 % von 139                                            | 21   |
| 1 mal. und 13 ben. aus 15 984 Autopsien                | 88   |
| 4 mal. unter 33 Gesamtfällen: 10 %                     | 109  |
| 10 % maligne                                           | 110  |
| 10 % maligne                                           | 105  |
| 1 mal. unter 10 Gesamtfällen: 10 %                     | 10   |
| 13,7 mal. unter 117 Gesamtfällen                       | 64   |
| 11 mal. unter 76 Gesamtfällen: 14 %                    | 42   |

Tab. 8: Anteil maligner Phäochromozytome an der Gesamtzahl chromaffiner Geschwülste bei verschiedenen Autoren.

e) Familiäres Auftreten von malignen Phäochromozytomen:  
 Chromaffine Geschwülste können familiär gehäuft auftreten. Tisherman (135) untersuchte 5 Generationen einer Familie mit insgesamt 199 Personen. Bei 6 wurden Phäochromozytome operativ entfernt, ein Familienmitglied verstarb unter typischer Symptomatik und ein weiteres hatte einen verkalkten Tumor im linken Nebennierenmark ohne aber die entsprechende Symptomatik aufzuweisen. Darüber hinaus wurde bei 30 Mitgliedern dieser Population ein Hypertonus unbekannter Genese festgestellt

und wiesen 22 café-au-lait-Flecken als Symptom der Neurofibromatose Recklinghausen auf. Healey (54) stellte fest, daß die Neurofibromatose in 5 % der Fälle mit einem Phäochromozytom vergesellschaftet ist. Auch eine Kombination mit dem medullären Schilddrüsenkarzinom wird beobachtet (125).

Nach Donath (35) ist die Häufigkeit von chromaffinen Geschwülsten in genetisch belasteten Populationen bei 10 - 20 %. Diese Werte liegen auf alle Fälle deutlich über der normalen Erkrankungshäufigkeit. Er berichtet von 2 Familien, in denen im besonderen maligne Phäochromozytome aufgetreten waren, und fügt einen eigenen Fall hinzu, der zwar keine nachgewiesenen Metastasen hatte, aber ausgedehnte Infiltration und eine HVA-Ausscheidungserhöhung aufwies. Die Schwester dieses Patienten war einem sicher bösartigen Phäochromozytom erkrankt.

Aus der Tatsache, daß in allen 3 Familien, die untersucht wurden, nur Geschwister betroffen waren, leitet der Autor zwei mögliche Vererbungsmodi für das familiäre, maligne Phäochromozytom ab. Die eine Möglichkeit besteht in einem rezessiven Erbgang, die andere in der Spontanmutation einer Elternkeimzelle, die dann dominant auf die Kinder weitervererbt wird. Eine definitive Entscheidung sei wegen des geringen Umfanges des auswertbaren Materials noch nicht möglich.

Unter den insgesamt 103 Fällen der Gruppen I und II sind 3, die mit einer Neurofibromatose Recklinghausen (22; 113; 116) und 2, die mit einem Schilddrüsenkarzinom (9; 24) kombiniert sind. In einem Fall war die Schwester des Patienten an einem allerdings gutartigen Phäochromozytom erkrankt (28).

## 2. Unmittelbare Todesursachen:

Bei 27 Patienten der Gruppe I werden Angaben über die akuten Todesursachen gemacht. 7 mal wird Herz- Kreislaufversagen, 5 mal Lungenödem und 4 mal postoperativer Schockzustand angegeben. Nur bei 2 Patienten war Tumorkachexie die akute Todesur-

sache.

| TODESURSACHE           | ZAHL d. FÄLLE |        |
|------------------------|---------------|--------|
|                        | Gr. I         | Gr. II |
| Herzversagen           | 7             |        |
| Lungenödem             | 5             |        |
| postoperativer Schock  | 4             | 1      |
| Pneumonie              | 2             |        |
| Kachexie               | 2             | 8      |
| Querschnittslähmung    | 1             |        |
| Nierenversagen         | 1             | 1      |
| cerebrale Blutung      | 1             |        |
| Tumorembolie           | 1             |        |
| hämorrhagischer Schock | 1             | 2      |
| ventr. Arrhythmie      | 1             |        |
| Sepsis                 | 1             |        |

Tab. 9: Todesursachen und ihre Häufigkeit bei 27 Patienten der Gruppe I und 12 der Gruppe II.

Es stehen somit bei den Patienten dieser Gruppe die Komplikationen von Seiten des Herz- Kreislaufsystems ganz deutlich im Vordergrund. Bei den 13 Fällen der Gruppe II, in denen entsprechende Angaben gemacht sind, wird 8 mal Kachexie und 2 mal hämorrhagischer Schock angegeben. Das bedeutet, daß hier praktisch nur direkte Folgen des Tumorstadiums als Todesursache wirksam werden.

### 3. Histologische und cytologische Befunde:

#### a) Tumorstruktur:

|                          |                       | ZAHL d. BEFUNDE |        |
|--------------------------|-----------------------|-----------------|--------|
|                          |                       | Gr. I           | Gr. II |
| ANORDNUNG d. TUMORZELLEN | Nester                | 12              | 4      |
|                          | Stränge               | 7               | 1      |
|                          | Alveolen              | 3               | 2      |
|                          | Rosetten un Gef.      | 3               |        |
|                          | Inseln                | 2               |        |
|                          | Knollen               | 1               | 1      |
|                          | irregulär             | 1               | 1      |
| STROMA                   | vorhanden             | 15              | 8      |
|                          | fibrös                | 7               |        |
|                          | starkes Bindegewebe   | 2               | 1      |
|                          | schwaches "           | 1               | 6      |
|                          | hyalinisiert          | 1               |        |
| GEFÄSSE                  | stark vaskularisiert  | 5               | 3      |
|                          | Sinusoide             | 5               | 1      |
|                          | feine Capillaren      | 3               |        |
|                          | starke Kalieber Schw. | 1               |        |
| INVASION<br>IN           | Gefäße                | 9               |        |
|                          | Kapsel                | 7               |        |
|                          | Lymphgefäße           | 3               |        |
|                          | Fettgewebe            | 2               |        |

Tab. 10: Befunde zur Tumorstruktur und ihre Häufigkeit.

Bei 15 Fällen der Gruppe I wird das Vorhandensein von bindegewebigem Stroma erwähnt. In den meisten Fällen wird seine Beschaffenheit als fibrös charakterisiert. Im Gegensatz dazu wird das Stroma der Tumore aus Gruppe II fast durchwegs als

zartes Bindegewebe beschrieben. Die Zellanordnung besteht in beiden Gruppen hauptsächlich in Nestern und Strängen, wobei manchmal der enge Kontakt der Parenchymzellen zu den Gefäßen hervorgehoben wird. Eine irreguläre Anordnung der Tumorzellen ist selten. Bei der Beschreibung des Gefäßaufbaues findet hauptsächlich die starke Vaskularisierung und das Auftreten von dünnwandigen Sinusoiden Erwähnung. Auch invasives Verhalten des Tumorgewebes ist beschrieben. Fast immer finden sich dann Geschwulstzapfen in Blutgefäßen und in etwas geringerem Umfang ist auch die Kapsel von Tumorgewebe durchsetzt. In einem Fall wird ausdrücklich hervorgehoben, daß keinerlei invasive Tendenz zu erkennen war.

b) Zell- und Kernbesonderheiten:

Die malignen Phäochromozytome sind meist aus Zellen aufgebaut, die als "groß und polygonal" charakterisiert werden. Relativ häufig finden sich dazwischen noch Riesenzellen oder zu Synzytien zusammengefllossene, mehrkernige Zellzusammenschlüsse. Das Zellbild wird etwa gleich häufig als homogen oder als polymorph bezeichnet. Bei den Fällen der Gruppe II sind allerdings nur polymorphe Zellmuster beschrieben.

Die Zellkerne sind polymorph und in gleichem Maße hyperchromatisch und zeigen auffällige, bisweilen multiple, Nucleoli. Die Fälle der Gruppe I zeigen in der Regel nur wenig Mitosen, während dagegen in der Gruppe II überwiegend häufig Mitosen gesehen werden.

Das Cytoplasma ist fast immer granuliert und häufig eosinophil. Bei der Hälfte der Fälle wird eine positive Chromoreaktion beschrieben.

Sherwin (124) beobachtete Spindelzellen in besonders invasiv wachsenden Phäochromozytomen, verweist aber darauf, daß damit nicht immer eine Metastasierung verbunden war. Sekeris (120) fand in inkretorisch stummen, malignen Phäochromozytomen besonders undifferenziertes epitheliales Gewebe.

|                    |                     | ZAHL d. BEFUNDE |        |
|--------------------|---------------------|-----------------|--------|
|                    |                     | Gr. I           | Gr. II |
| ZELLART u.<br>FORM | polygonal           | 19              | 5      |
|                    | groß                | 9               | 4      |
|                    | Syncytien           | 8               | 4      |
|                    | Riesenzellen        | 7               | 4      |
|                    | Spindelzellen       | 3               | 1      |
|                    | rund                | 1               | 1      |
|                    | klein               | 1               | 1      |
| ZELLMUSTER         | homogen             | 5               | 4      |
|                    | polymorph           | 4               |        |
| KERNE              | polymorph           | 13              | 4      |
|                    | hyperchromatisch    | 12              | 4      |
|                    | auffällige Nucleoli | 8               | 5      |
|                    | rund - oval         | 7               | 1      |
|                    | groß                | 6               | 1      |
|                    | vesiculär           | 5               | 2      |
| MITOSEN            | viele               | 3               | 5      |
|                    | wenig               | 10              | 4      |
|                    | keine               | 2               |        |
| CYTOPLASMA         | granulär            | 14              | 4      |
|                    | eosinophil          | 14              | 3      |
|                    | pos. Chromoreaktion | 7               |        |
|                    | basophil            | 3               |        |
|                    | keine Granula       | 1               |        |
|                    | Vacuolen            | 1               |        |
|                    | neg. Chromoreaktion | 1               |        |

Tab. 11: Cytologische Befunde und ihre Häufigkeit; Gr. I: 25 Fälle; Gr. II: 10 Fälle.

## VI. Diskussion

### 1. Differentialdiagnose:

#### a) Allgemeine Differentialdiagnose:

Wegen seiner vielgestaltigen Symptomatik kann das Phäochromozytom eine größere Anzahl von Krankheitsbildern imitieren. Da der erhöhte Blutdruck als Kardinalsymptom bezeichnet werden kann, kommen alle Krankheitsbilder, die von einer Hypertonie begleitet sind differentialdiagnostisch in Betracht, und zwar sowohl die essentiellen Hypertonien, als auch die renalen, kardiovaskulären und endokrinen, die alle, wenn auch seltener, mit paroxysmalen Blutdruckerhöhungen einher gehen können.

Besonders verdächtig auf einen chromaffinen Tumor sind Patienten, die (1) unter 50 Jahre alt sind, (2) keine positive Familienanamnese auf Hypertonie bieten, (3) plötzlich eine Hypertonie entwickeln, (4) Tendenz zur orthostatischen Hypotonie zeigen, (5) erhöhten Blutzucker und/oder Gewichtsverlust zeigen, (6) auf Guanidinderivate mit hypertoner Antwort reagieren und (7) an einer Neurofibromatose leiden.

#### b) Abgrenzung gegen das benigne Phäochromozytom:

(1) Alters- und Geschlechtsverteilung: Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt sowohl beim benignen, als auch beim malignen Phäochromozytom um das 40. Lebensjahr (95). Ebenso wie der bösartige Tumor kennt auch der gutartige keine Bevorzugung eines Geschlechts (110).

(2) Lokalisation: Bei den benignen Phäochromozytomen wird hinsichtlich der Seitenlokalisation eine Bevorzugung des rechten Nebennierenmarkes angegeben (14; 77; 114; 125). Bei den Fällen der Gruppe I hingegen findet sich eine symmetrische Seitenverteilung, während bei denen der Gruppe II rechts doppelt so viele lokalisiert sind, wie links. 10 - 20 % der benignen Phäochromozytome sind bilateral oder multipel angelegt. Die entsprechenden aus Gruppe I ermittelten Werte stimmen damit überein, während bei der Gruppe II fast 1/3 der Tumore multi-

zentrisch entstanden sind. Nach Roth (105) sollen 30 % der malignen Tumore multizentrisch entstanden sein, aber nur 10 % der benignen. Dieser Behauptung wird von Ransom (100) widersprochen; sie entspricht aber den Befunden aus Gruppe II. Nach Sack (109) sind nur 10 - 20 % der gutartigen Geschwülste extraadrenal gelegen, während in Gruppe I 23 von 67, d.h. ca. 30 %, ihren Ursprung außerhalb des Nebennierenmarkes haben. Auch Schönbeck (116) und Wüst (141) stellten fest, daß maligne Phäochromozytome häufiger einen extraadrenalen Ausgangspunkt haben, als benigne.

(3) Symptomatik: Die malignen chromaffinen Geschwülste weisen unterschiedliche Differenzierungsgrade auf (109). In Abhängigkeit davon kann die endokrine Aktivität, und damit die volle Ausprägung des Beschwerdebildes geringer sein, als beim gutartigen Tumor. Von den 102 sicher malignen Phäochromozytomen der Sammelkasuistik hatten 79 eine typische und 23 eine eingeschränkte oder gar keine Phäochromozytomsymptomatik. Beim bösartigen Tumor entstehen aber noch zusätzlich Beschwerden durch das infiltrierende und destruierende Wachstum des Primärtumors und auf Grund der Ausbreitung und des Wachstums von Metastasen. Zuletzt kann das Symptombild im Zustand der Tumorkachexie enden.

(4) Laborwerte: Außer durch den Nachweis von Metastasen ist es nur noch die Untersuchung der im Urin ausgeschiedenen Metabolite des Katecholaminstoffwechsels möglich einen Malignitätsnachweis zu führen. Das gutartige Phäochromozytom ist dadurch gekennzeichnet, daß Adrenalin, Noradrenalin, Metanephrine und VMA als Zeichen der unkontrollierten Katecholaminsynthese in großem Überschuß ausgeschieden werden (77; 109; 140). Als Folge des bei der malignen Entartung eintretenden Entdifferenzierungsprozesses kommt es auch zu biochemischen Abweichungen (89). Diese manifestieren sich darin, daß auch Hormonvorstufen, wie DOPA und Dopamin in großer Menge ausgeschieden werden, oder dem gleichen Abbau unterworfen werden wie die Hormone selbst und als HVA

im Urin erscheinen. Die Annahme, daß die erhöhte Urinausscheidung dieser Substanzen ein Malignitätsindikator beim Phäochromozytom ist, wird durch die Tatsache gestützt, daß entwicklungsgeschichtlich nahe verwandte Tumore, die sicher maligne sind, wie Neuroblastome oder Ganglioneurome, ein sehr ähnliches biochemisches Ausscheidungsmuster des Urins hervorrufen (127; 128). Jones (65) verweist allerdings auf 2 Fälle in der Literatur, die bei eindeutig nachgewiesener Benignität die oben erwähnten Metabolite im Urin aufwiesen. Auf alle Fälle kann gesagt werden, daß eine Malignität bei Auffinden dieser Stoffe im Urin eines Phäochromozytompatienten auch ohne Metastasennachweis sehr wahrscheinlich wird.

(5) Makroskopische Tumorbeschaffenheit: Die benignen Phäochromozytome sind im allgemeinen durch eine ausgeprägte bindegewebige Kapsel von den sie umgebenden Strukturen getrennt (14; 77; 125). Auch die maligne Variante wird praktisch immer als von einer Kapsel umgeben beschrieben, die aber in der Hälfte der Fälle von Tumorgewebe, das in die Umgebung hineinwächst, durchbrochen ist. Das heißt also, daß eine intakte kapsuläre Begrenzung nicht mit der Benignität der Geschwulst gleichbedeutend ist. Andererseits sind auch invasiv wachsende Tumore beschrieben (Gruppe III), bei denen ein sicherer Malignitätsnachweis nicht erfolgte. Das Vorliegen eines invasiven Wachstums kann also lediglich als Verdachtsmoment, aber nicht als Malignitätsbeweis angesehen werden.

Auch das Aussehen einer Schnittfläche durch den Tumor ergibt keinen Unterschied zwischen gutartigen und den bösartigen Phäochromozytomen.

(6) Mikroskopische Tumorbeschaffenheit: Wie bereits in der Einleitung da gestellt, erlauben die Ergebnisse einer mikroskopischen Untersuchung keine schlüssige Aussage über die biologische Wertigkeit des Tumors. Denn auch die benignen Phäochromozytome sind von bindegewebigem, gut vaskularisiert-

tem Stroma unterteilt, sie bestehen auch hauptsächlich aus großen, polygonalen Zellen, die in Alveolen oder Strängen angeordnet sind und es werden auch Riesenzellen und Synzytien gefunden. Die Kerne sind ebenfalls wechselnd groß, hyperchromatisch und bizarr. Auch Enbrüche des Tumorgewebes in Gefäße und Kapselspalten werden beschrieben. Daraus folgt, daß die Polymorphie des Zellbildes oder Tumostromben in Gefäßen keinen Hinweis auf eine Malignität des Tumors beinhalten. Ebenfalls, wie bei der gutartigen Geschwulst, werden bei der bösartigen nur sehr wenig oder keine Mitosen gefunden (1; 14; 23; 77; 88; 89; 124). Bei einigen Fällen der Gruppe I, vor allem aber bei mehr als der Hälfte der Fälle der Gruppe II, wurden im Gegensatz dazu viele Mitosen entdeckt, was eventuell ein Hinweis auf die fortgeschrittene Entdifferenzierung dieser Tumore sein könnte, die sich ja auch im Verlauf der Krankheit meist als relativ maligner erwiesen haben (23).

(7) Rezidive: Rezidive können beim benignen Phäochromozytom nur auftreten, wenn bei der ersten Operation Zellen verschleppt oder bei einer unvollständigen Resektion zurückgelassen werden (108). Ansonsten ist das Auftreten von Rezidiven typisch für den malignen Tumor.

#### b) Prognose:

Die Prognose hinsichtlich einer vollständigen Heilung ist schlecht. Von den 33 Patienten der Gruppe I, die nicht nur einer Operation unterzogen wurden, die ja die einzige in größerem Umfang praktizierte causale Therapie darstellt, sondern bei denen auch Angaben über das Auftreten von Rezidiven gemacht werden, hatten nur 6 eine 5-Jahresheilung und nur ein einziger Kranker war über einen Zeitraum von 9 Jahren ohne Anzeichen eines erneuten Tumorstwachstums. Bei 9 Patienten wurde außerdem noch versucht das Rezidiv operativ zu entfernen.

Die Abbildung 10 gibt die jeweilige Anzahl der Patienten wieder, die mit Sicherheit eine bestimmte Anzahl von Jahren

überlebt haben. Es wurde dabei von 46 Patienten der Gruppe I ausgegangen. Da ein großer Teil der Patienten nicht bis zu ihrem Tod verfolgt wurde, ist der Abfall der Kurve in Wirklichkeit nicht so steil. Von den 46 Patienten haben somit mindestens 13, d.h. gut 1/4 eine Überlebenszeit, die mindestens 5 Jahre beträgt. Das wiederum bedeutet, daß die Prognose hinsichtlich der Lebenserwartung besser ist, als hinsichtlich der definitiven Heilung.

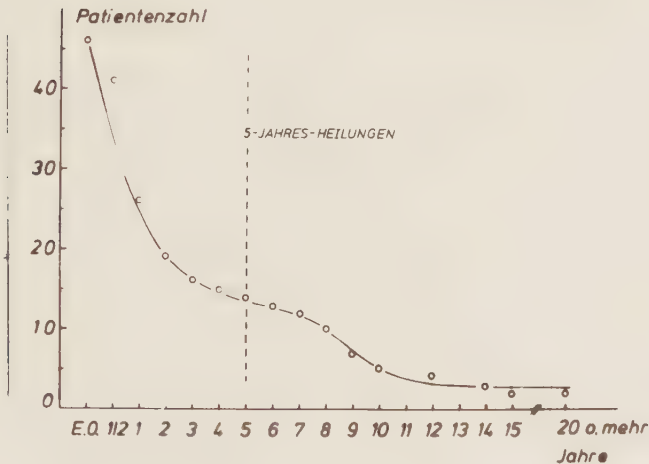


Abb. 10: Gesicherte Überlebenszeiten von 46 Patienten der Gruppe I bezogen auf die Erstoperation.

Im Gegensatz dazu scheint die Prognose der Fälle, die in Gruppe II zusammengefaßt sind, wesentlich schlechter zu sein, da hier die längste dokumentierte Überlebenszeit nur 4 Jahre beträgt.

### C. Zusammenfassung

Nur aus chromaffinem Gewebe hervorgehende Tumore mit Metastasen in die regionären Lymphknoten und/oder Fernmetastasen können mit Sicherheit als maligne Phäochromozytome bezeichnet werden. Darüber hinaus werden nur solche Metastasen als echte Absiedelung betrachtet, die ihren Sitz an Stellen haben, wo normalerweise kein chromaffines Gewebe aufgefunden wird.

Von den 120 Fällen der Kasuistik erfüllen 103 das Malignitätskriterium. Von diesen zeigen 80 das typische Krankheitsbild eines Phäochromozytoms ( Gruppe I ), während 23 keine eindeutige Symptomatik aufweisen ( Gruppe II ). Weitere 17 müssen hinsichtlich ihrer Malignität als Grenzfälle betrachtet werden ( Gruppe III ).

#### I. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das maligne Phäochromozytom befällt beide Geschlechter etwa gleich häufig. Es erkrankten alle Altersklassen ( 6 - 81 Jahre ) mit deutlichem Schwerpunkt im mittleren Lebensalter. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 38 Jahre.

#### II. Symptome und Befunde

Praktisch alle Patienten ( Gruppe I ) zeigten Hypertonie (59 von 61) und gut 50 % klagten über Kopfschmerzen. Weitere Kardinalsymptome waren vermehrtes Schwitzen (27 von 61) und starkes Herzklopfen (19 von 61). Die Symptome traten meist anfallsartig auf ( paroxysmale : persistierende Symptomatik = 30 : 5 ).

Bei den Fällen der Gruppe II traten besonders solche Symptome in den Vordergrund, die durch lokales Tumorwachstum hervorgerufen werden ( abdominelle Schmerzen bei 8 von 17 Patienten ).

## 2. Laborbefunde:

Die Reaktionen auf die in der allgemeinen Phäochromozytomdiagnostik angewandten pharmakologischen Tests wurden in der Regel als positiv angegeben.

Die Produktion von Katecholaminen und ihrer Metabolite war gegenüber den Normwerten erhöht. So zeigten 24 von 25 Patienten eine erhöhte VMA-Ausscheidung und 25 von 27 eine erhöhte Ausscheidung von Gesamtkatecholaminen. Die für das maligne Phäochromozytom typische Erhöhung der HVA-Ausscheidung fand sich bei 10 von 11 entsprechend untersuchten Patienten.

## 3. Röntgenuntersuchungen:

Übersichtsaufnahmen, Ausscheidungsurogramme und Nierentomogramme haben, in Kombination miteinander, bei Tumoren mit einem Mindestdurchmesser von 2,5 cm eine Trefferquote von 85 - 90 % (49).

Die transfemorale, retrograde Aortographie ist die einzig sichere radiologische Methode zur Lokalisationsdiagnostik (143; 49). Die an sich ebenso zuverlässige Phlebographie hat den Nachteil, daß ihr keine extraadrenalen Phäochromozytome zugänglich sind.

Ein maligner Tumor kann auf Grund von Röntgenaufnahmen nur dann angenommen werden, wenn Metastasen zur Darstellung kommen.

## III. Therapie

### 1. Causale Therapie:

Die Therapie der Wahl war die operative Entfernung des Tumors.

Die Bestrahlung hatte nur sehr beschränkten Einfluß auf das Tumorstadium. Eine Behandlungsmöglichkeit mit Cytostatika ist nicht gegeben.

## 2. Symptomatische Therapie:

Die symptomatische Behandlung mit alpha-Blockern ( Phenoxybenzamin, Phentolamin ) war sehr erfolgreich. Ebenfalls erfolgreich eingesetzt wurde der Synthesehemmer alpha-MPT ( alpha-Methyl-para-Tyrosin ). Der Therapieerfolg bestand bei einem großen Teil der Patienten in völliger Symptombefreiheit.

## IV. Verlauf

### 1. Operationsergebnisse:

Von 56 Operationen erzielten 36 einen - zumindest vorübergehenden - Erfolg.

### 2. Rezidivhäufigkeit:

Von 36 erfolgreich Operierten bekamen 34 ein Rezidiv, 16 davon innerhalb des ersten Jahres. Nur 6 Patienten erreichten eine 5-Jahresheilung.

### 3. Metastasierung:

Entsprechend dem Malignitätskriterium wiesen alle Patienten der Gruppen I und II Metastasen auf. Die am häufigsten betroffenen Organsysteme waren Lymphknoten (36 von 79), Skelett (31 von 79), Leber ( 30 von 79) und Lunge (24 von 79).

## V. Autopsie- und Biopsiebefunde

Etwa 10 % aller Phäochromozytome sind bösartig. Mehr als 70 % hatten ihren Ursprung im Nebennierenmark ( rechts : links = 19 : 20 ).

Pathologische Befunde außerhalb des Tumoralagers betrafen in erster Linie die Kreislauforgane als Folge der Hypertonie ( z.B. Linkshypertrophie, generalisierte Arteriosklerose ).

Bei den unmittelbaren Todesursachen standen das Kreislaufversagen und das Lungenödem an der Spitze der Häufigkeitsskala.

## VI. Differentialdiagnose

Eine sichere Abgrenzung des malignen vom benignen Phäochromozytoms ist nur durch den Metastasennachweis möglich. Das Auftreten von Rezidiven und die verstärkte Ausscheidung von DOPA, Dopamin und HVA macht die Malignität eines Tumors wahrscheinlich.

Das Vorliegen eines invasiven Wachstums in die Umgebung hinein kann lediglich als Verdachtsmoment angesehen werden. Eindeutige cytologische Unterschiede konnten nicht herausgearbeitet werden.

## VII. Prognose

Die Prognose hinsichtlich einer Heilung ist schlecht. Eine 5-Jahresheilung hatten nur 6 von 80 Patienten. Hinsichtlich der Überlebenszeit ist die Prognose besser, da über  $\frac{1}{4}$  der Patienten länger als 5 Jahre überlebte.

D. Zusammenstellung der in der Literatur veröffentlichten  
Fälle von malignen Phäochromozytomen

Wurde ein Fall von mehreren Autoren beschrieben, so sind die entsprechenden Literaturstellen in Klammern angegeben.

I. Gruppe I\_

( Metastasen und typische Phäochromozytomsymptomatik )

| AUTOR          | JAHR | FALL-<br>ZAHL | LITERATUR                 |
|----------------|------|---------------|---------------------------|
| 1. Nordmann    | 1931 | 1             | 93                        |
| 2. Büchner     | 1934 | 1             | 19                        |
| 3. Kaulbach    | 1937 | 1             | 69                        |
| 4. Biskind     | 1941 | 1             | zit. n. 95                |
| 5. Cahill      | 1944 | 1             | 20 F <sub>1</sub>         |
| 6. Chamovitz   | 1949 | 1             | 23                        |
| 7. Halscheidt  | 1949 | 1             | 50                        |
| 8. Weber       | 1949 | 1             | 138                       |
| 9. Cross       | 1950 | 1             | 29                        |
| 10. Gornack    | 1951 | 1             | zit. n. 95                |
| 11. Pyle       | 1951 | 1             | 98                        |
| 12. Bannon     | 1952 | 1             | 5                         |
| 13. Ortega     | 1952 | 1             | 94                        |
| 14. Remine     | 1953 | 1             | 102 (121 F <sub>1</sub> ) |
| 15. Andreassen | 1954 | 1             | 4                         |
| 16. Belkin     | 1954 | 1             | zit. n. 95                |
| 17. Manger     | 1954 | 1             | 84                        |
| 18. Minno      | 1954 | 1             | 88                        |
| 19. Davis      | 1955 | 1             | 32                        |
| 20. Käsner     | 1955 | 1             | zit. n. 95                |
| 21. Zahor      | 1955 | 1             | zit. n. 95                |
| 22. Bartels    | 1956 | 2             | zit. n. 95                |
| 23. Kimberly   | 1956 | 1             | 71                        |
| 24. Tamura     | 1956 | 1             | 132                       |
| 25. Hruska     | 1957 | 1             | zit. n. 95                |
| 26. Kvale      | 1957 | 2             | 75 F <sub>4,5</sub>       |

| AUTOR         | JAHR | FALL-<br>ZAHL | LITERATUR                   |
|---------------|------|---------------|-----------------------------|
| 27. Colston   | 1958 | 1             | zit. n. 95                  |
| 28. Krane     | 1958 | 1             | zit. n. 95                  |
| 29. Ransom    | 1958 | 1             | 100                         |
| 30. Björk     | 1959 | 1             | 12                          |
| 31. Forsell   | 1959 | 1             | 41                          |
| 32. Brown     | 1960 | 1             | 18                          |
| 33. Cook      | 1960 | 2             | 28 $F_{1,3}$                |
| 34. Hill      | 1960 | 1             | zit. n. 95                  |
| 35. Hume      | 1960 | 1             | 60                          |
| 36. Isaakson  | 1960 | 1             | 61                          |
| 37. Pugh      | 1960 | 1             | zit. n. 95                  |
| 38. Scheinin  | 1960 | 1             | 111 ( $99 F_1$ )            |
| 39. Palmieri  | 1961 | 2             | 95                          |
| 40. Bell      | 1962 | 1             | 8                           |
| 41. Cone      | 1963 | 1             | 27                          |
| 42. Goldberg  | 1963 | 2             | 45 $F_{1,2}$                |
| 43. Horeau    | 1963 | 1             | 58                          |
| 44. Sturm     | 1963 | 1             | 131                         |
| 45. Engelman  | 1964 | 2             | 36 $F_{1,2}$                |
| 46. Mc Guire  | 1964 | 1             | 86                          |
| 47. Robinson  | 1964 | 1             | 103                         |
| 48. Sheps     | 1964 | 2             | 121 $F_{1,2}$ ( $F_1=102$ ) |
| 49. Wüst      | 1964 | 1             | 141                         |
| 50. Moloney   | 1966 | 1             | 90                          |
| 51. Joseph    | 1967 | 1             | 66                          |
| 52. Campbell  | 1968 | 1             | 22                          |
| 53. Engelman  | 1968 | 2             | 38 $F_{2,3}$                |
| 54. Jones     | 1968 | 2             | 65 $F_{1,2}$                |
| 55. Latham    | 1968 | 1             | 79                          |
| 56. Pyörälä   | 1968 | 5             | 99 $F_{1-5}$ ( $F_5=111$ )  |
| 57. Scheurlen | 1968 | 1             | 112                         |
| 58. Amery     | 1969 | 1             | 2                           |
| 59. Jaffe     | 1969 | 1             | 63                          |

| AUTOR           | JAHR | FALL-<br>ZAHL | LITERATUR           |
|-----------------|------|---------------|---------------------|
| 58. Schönbeck   | 1969 | 1             | 116                 |
| 59. Traub       | 1970 | 1             | 136                 |
| 60. Benkö       | 1971 | 1             | 9                   |
| 61. De Lellis   | 1971 | 2             | 34 F <sub>3,4</sub> |
| 62. Glenn       | 1971 | 1             | 44                  |
| 63. Tcherdakoff | 1972 | 1             | 134                 |
| 64. Branham     | 1974 | 1             | 16                  |
| 65. Böhmer      | 1974 | 1             | 15                  |
| 66. Chong       | 1974 | 1             | 24                  |

## II. Gruppe II

( Metastasen und nur eingeschränkte oder keine Phäochromozytomsymptomatik )

| AUTOR             | JAHR | FALL-<br>ZAHL | LITERATUR          |
|-------------------|------|---------------|--------------------|
| 1. King           | 1931 | 1             | 72                 |
| 2. Cahill         | 1944 | 1             | 20 F <sub>5</sub>  |
| 3. Blacklock      | 1947 | 1             | 13                 |
| 4. Mandeville     | 1949 | 1             | 82                 |
| 5. Weber          | 1949 | 1             | 138                |
| 6. Kishi          | 1950 | 1             | zit. n. 113        |
| 7. Schümmerfelder | 1952 | 1             | 117                |
| 8. Jack           | 1953 | 1             | 62                 |
| 9. Löblich        | 1953 | 1             | 81                 |
| 10. Mandl         | 1955 | 1             | 83                 |
| 11. Haug          | 1956 | 1             | 53                 |
| 12. Kvale         | 1957 | 1             | 75 F <sub>6</sub>  |
| 13. Schwinger     | 1959 | 1             | 119                |
| 14. Schlegel      | 1960 | 1             | 113 F <sub>9</sub> |
| 15. Kennedy       | 1961 | 1             | 70                 |
| 16. Karlson       | 1963 | 1             | 67                 |
| 17. Roujeau       | 1963 | 1             | 106                |

| AUTOR          | JAHR | FALL-<br>ZAHL | LITERATUR           |
|----------------|------|---------------|---------------------|
| 18. Holsti     | 1964 | 2             | 57 F <sub>1,2</sub> |
| 19. Sandritter | 1967 | 1             | 110                 |
| 20. Shimbo     | 1974 | 1             | 126                 |

### III. Gruppe III

( Keine Metastasen aber ausgeprägtes invasives Wachstum )

| AUTOR            | JAHR | FALL-<br>ZAHL | LITERATUR              |
|------------------|------|---------------|------------------------|
| 1. Langeron      | 1959 | 1             | 78                     |
| 2. Schlegel      | 1960 | 2             | 113 F <sub>17,25</sub> |
| 3. Sekeris       | 1963 | 1             | 120                    |
| 4. Holsti        | 1964 | 1             | 57 F <sub>3</sub>      |
| 5. Pechersdorfer | 1966 | 1             | 96                     |
| 6. Delaney       | 1971 | 1             | 33                     |

Die Daten von 12 weiteren Fällen aus dem Teil der Kasuistik von Palmieri (95 F 36, 37, 39, 41-44, 47, 49, 51, 54-58), der Gruppe II und III entspricht, waren nicht zugänglich und sind deshalb in der Tabelle nicht aufgeführt.

E. Literatur

1. Abell M.R., Hart W.R., Olson J.R.  
Tumors of the peripheral nervous system.  
Hum. Path. 1/4 (1970)
2. Amery A., Moerman E.J., De Schaepdryver A.F.  
alpha- methyl-p-tyrosine in malignant pheochromocytoma.  
Pharm. Clin. 1 (1969), 174
3. Anderson B.G., Beierwalters W.H., Harrison T.S., Ansari A.N., Buswink A., Ice R.D.  
Labeled dopamine concentration in pheochromocytomas.  
J. Nucl. Med. 14/11 (1973), 781
4. Andreassen A.K.  
Pheochromocytoma with metastases and endocrine activity.  
Acta chir. Scand. 107/2-3 (1954), 214
5. Bannon W.G.  
The effect of adrenolytic drugs on pheochromocytoma with functioning metastatic lesion: Report of a case.  
Proc. Mayo Clin. 27 (1952), 459
6. Bartels E.C., De Risio V.J.  
Lahey clin Bull. 10 (1956), 56 zit. n. Palmieri (95)
7. Bartels E.C.  
Malignant pheochromocytoma  
Surg. Cli. N. Amer. 39 (1959), 459
8. Bell M.A., Blackmore W.S., Rose E.  
Some vagaries of pheochromocytoma.  
Ann. Intern. Med. 57/3 (1962), 406
9. Benkö G., Solt I.  
Malignes Paragangliom mit Riesenmetastase in der Leber.  
Fortschr. Röntgenstr. 113/5 (1971), 678
10. Bennet A.H., Harrison J.H., Thorn G.W.  
Neoplasms of the adrenal gland.  
Journ. Urol. 106 (1971)
11. Birnholtz J.C.  
Ultrasound imaging of adrenal glands.  
Radology 109/1 (1973), 163

12. Björk V.O., Linderholm H., Lublin H., Pernow B., Törnberg B.  
Malignant intrathoracic pheochromocytoma with lungmetastasis and raised noradrenaline concentration in superior vena cava blood.  
Acta. chir. Scand. 116 (1958), 411
13. Blacklock J.W.S., Ferguson J.W., Mack W.S., Shafar J., Symington T.  
Pheochromocytoma  
Brit. J. of Surg. 35 (1947), 179
14. Blessing M.H.  
Pathologie und Histologie des Phäochromozytoms.  
Diagnostik 6/2 (1974), 380
15. Böhmer R., Schairer K.W.  
Malignes Phäochromozytom  
Herz/Kreislauf 6/7 (1974)
16. Branham G.B., Gareis F.J., Gill W.L., Samuels H.S.  
Oral surgical management of a patient with malignant pheochromocytoma.  
Journ. Oral Surg. 32 (1974)
17. Bretschneider H.J., Schattenfroh C., Schöb J.O.  
Klinik und Morphologie unterschiedlicher Phäochromozytomtypen.  
Arch. Klin. Chir. 299 (1962), 665
18. Brown R.B., Borowsky M.  
Further observations on intestinal lesions associated with pheochromocytomas.  
Ann. Surg. 151 (1960), 683
19. Büchner F.  
Spezifische Tumore des Nebennierenmarks mit Hypertonie.  
Klin. Wschr. 13/17 (1934), 617
20. Cahill G.F.  
Hormonal tumors of the adrenal  
Surgery 16 (1944), 233
21. Cahill G.F.  
Pheochromocytoma  
Bull. N. Y. Acad. Med 29/10 (1953), 749

22. Campbell C.B., Mortimer R.H.  
A functioning malignant pheochromocytoma occurring in a patient with neurofibromatosis.  
Aust. Ann. Med. 17/4 (1968), 331
23. Chamovitz J., Fanger H.  
Malignant pheochromocytoma and hypertension.  
Amer. J. clin. Path. 19 (1949), 243
24. Chong G.C., Remine W.H., Sheps S.G.  
Recurrent pheochromocytoma from direct peritoneal implantation.  
Minn. Med. 57 (1974), 951
25. Colston J.A.C.  
zit. n. Palmieri (95)
26. Cone Th. E., Allen M.S., Pearson H.A.  
Pheochromocytoma in children.  
Pediatrics 19 (1957), 44
27. Cone Th.E., Pearson H.A.  
Malignant pheochromocytoma.  
Pediatrics 32 (1963), 531
28. Cook J.E., Ulrich R.W., Sample H.G. Fawcett N.W.  
Peculiar familial and malignant pheochromocytomas of the organs of Zuckerkandl.  
Ann Intern. Med. 52/1 (1960), 126
29. Cross G.O. Pace J.W.  
Malignant pheochromocytoma with paroxysmal hypertension and metastasis to the cervical spine.  
J.A.M.A. 142 (1950), 1068
30. Crout R.J., Sjordresma A.  
Turnover and metabolism of catecholamines in patients with pheochromocytoma.  
J. Clin. Invest. 43 (1964), 94
31. Dahl-Iversen E.  
18 pheochromocytomas  
Acta. chir Scand. 116 (1958), 118
32. Davis P., Peart W.S., van't Hoff W.  
Malignant pheochromocytoma with functioning metastases.  
Lancet 269/6884 (1955), 274

33. Delaney P.V., Mungall I.P.F.  
Bilateral malignant pheochromocytoma presenting as massive retroperitoneal haemorrhage.  
J. Irish Med. Ass. 64/418 (1971), 428
34. De Lellis R.  
Formaldehyd-induced fluorescence technique for the demonstration of biogenic amines in diagnostic histopathology.  
Cancer 28 (1971, 1704
35. Donath A., Käser H., Roos B., Ziegler W., Oetliker O.  
Colombo J.P., Bettex M.  
Le phéochromocytome familial.  
Helv. Pediat. Acta. 20 (1965), 1
36. Engelman K., Sjordesma A.  
Chronic medical therapy for Pheochromocytoma.  
Ann. Intern. Med. 61/2 (1964), 229
37. Engelman K., Sjordesma A.  
Inhibition of catecholaminsynthesis in man.  
Circulat. Res. 18/6 (1966), 104
38. Engelman K., Horwitz D., Jéquier E., Sjordesma A.  
Biochemical and pharmacologic effects of alpha-Methyl-p-tyrosine in man.  
J. Clin. Invest. 47 (1968), 577
39. Engelman K., Jéquier E., Udenfriend S., Sjordesma A.  
Metabolism of alpha-Methyl-p-tyrosine in man.
40. von Euler U.S., Ström G.  
Present status of diagnosis and treatment of pheochromocytoma.  
Circulation 15 (1957), 5
41. Forsell J., Malm P.  
Recurrent pheochromocytoma.  
Acta. Med. Scand. 163/1 (1957), 55
42. Gifford R.W., Kvale W.F., Mahler F.T., Roth G.M., Prisley J.  
Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma.  
Proc. Mayo Clin. 39 (1964), 281

43. Giltlow S.E., Mendlowitz M., Bertani L.M.  
The biochemical techniques for detecting and establishing the presence of a pheochromocytoma.  
Amer. J. Cardiol. 26/3 (1970), 270
44. Glenn F.  
Surgical treatment of chromaffin tumors.  
Amer. Surg. 37/1 (1971), 6
45. Goldberg W.M., Johnson A.C.  
Malignant pheochromocytoma: Report of two cases.  
Canad. Med. Ass. J. 89 (1963), 410
46. Gornack K.A.  
Arch. Path. 13 (1951), 84; zit. n. Palmieri (95)
47. Greff K., Strobach H.  
Diagnose des Phäochromozytoms und Neuroblastoms durch Bestimmung von Noradrenalin, Adrenalin und deren Metaboliten im Harn.  
Herz/Kreislauf 2/11 (1970), 431
48. Greer M., Anton A.H., Williams C.M., Echevarria R.A.  
Tumors of neural chrest origin.  
Arch. Neurol. 13 (1965), 139
49. Grenzmann M., Thurn P.  
Der Wert der Röntgenuntersuchungen bei inkretorisch wirksamen Nebennierenerkrankungen.  
Fortschr. Röntgenstr. 111/3 (1967), 353
50. Halscheidt W.  
Klinische und pathologisch-physiologische Betrachtungen an Hand eines extrasuprarenalen malignen Paraganglions.  
Z. f. d. ges. Inn. Med. 3/4 (1949), 116
51. Harrison T.S., Bartlett J.D., Seaton J.F.  
Current evaluation and management of pheochromocytoma.  
Ann. Surg. 168/4 (1968), 701
52. Harrison T.S., Freier D.T., Cohen E.L., Arbor A.  
Recurrent pheochromocytoma.  
Arch. Surg. 108 (1974), 450

53. Haug W.A., Baker H.W.  
Malignant paraganglioma of the organ of Zuckerkandl.  
Arch. Path. 62 (1956), 335
54. Healey F.H., Mekalatos C.J.  
Pheochromocytomas und neurofibromatosis.  
New. Engl. J. Med. 258 (1958), 540; zit. n. Cook (26)
55. Herrlich P., Sekeris C.E.  
Vorkommen von Protocatechualdehyd bei einem Fall von bös-  
artigem Phäochromocytom.
56. Hill F., Smith D.R.  
Calif. Med. 92 (1960), 125; zit. n. Palmieri (95)
57. Holsti L.  
Malignant extra-adrenal pheochromocytoma.  
Brit. J. Radiol. 37 (1964), 944
58. Horeau J., Nédelec M., Nicolas G., Robin C., Guenel J.,  
Moinard O.  
Un cas de phéochromocytome malin avec polyglobulie.  
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 114 (1963), 89
59. Hruska V., Záhara Z.  
Cas. lek. Cesk. 96 (1957), 1007; zit. n. Palmieri (95)
60. Hume D.M.  
Pheochromocytoma in the adult and in the child.  
Am. J. Surg. 99 (1960), 458
61. Isaakson C., Rosenzweig D., Seftel H.C.  
Malignant pheochromocytoma of the organ of Zuckerkandl.  
Arch. Path. 70 (1960), 725
62. Jack E.A., Sim J.D.  
A case of paraganglioma with metastases to the spine.  
Brit. J. Surg. 41 (1953), 103
63. Jaffe R.B., Harrison T.S., Cerny J.C.  
Localisation of metastatic pheochromocytoma in pregnan-  
cy by caval catheterisation.  
Amer. J. Obstet. Gynec. 104/7 (1969), 939
64. James R.E., Baker H.L., Scanlon M.D.  
The roentgenologic aspect of metastatic pheochromocytoma.  
Am. J. Radiol. 115/4 (1972), 783

65. Jones N.F., Walker G., Ruthven C.R.J., Sandler M.  
alpha-Methyl-p-tyrosine in the management of pheochromocytoma.
66. Joseph L.  
Malignant pheochromocytoma of the organ of Zuckerkandl with functioning metastases.  
Brit. J. Urol. 39 (1967), 221
67. Karlson P., Sekeris C.E., Herrlich P.  
Über neue Dopaminmetaboliten im Harn beim bösartigen Phäochromocytom.  
Dtsch. Med. Wschr. 88 (1963), 1873
68. Käsztner M.  
Ungeskr. Laeg. 117 (1955), 1405; zit. n. Palmieri (95)
69. Kaulbach G.  
Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der malignen Phäochromozytome.  
Z. f. allg. Path. 67 (1937), 49
70. Kennedy J.S., Symington T., Woodger B.A.  
Chemical and histochemical observations in benign and malignant pheochromocytoma.  
J. Path. Bact. 81 (1961), 409
71. Kimberly E.S.J.  
Pheochromoblastoma.  
Arch. Surg. 73 (1956), 369
72. King R.  
Malignant pheochromocytoma of the adrenals.  
J. Path. 34 (1931), 447
73. Kishi H., Hayashi S.  
Zit. n. Schlegel (125)
74. Krane S.M.  
Amer. Pract. 9 (1958), 274; zit. n. Palmieri (95)
75. Kvale W.F., Roth G.M., Manger W.M.  
Present-day treatment and diagnosis of pheochromocytoma.  
J.A.M.A. 164/8 (1957), 854
76. Kvale W.F., Roth G.M.  
Some aspects of pheochromocytoma.  
Circulation 21/2 (1960), 161

77. Labhart A.  
Klinik der inneren Sekretion.  
Springer Verlag 2. Auflage (1971), 427
78. Langeron L., Courty L., Bizerte G., Giard P., Routier G.,  
Crochel L., Oudar H.  
Pheochromocytoma malin.  
Ann. Endocr. (Paris) 20/4 (1959), 636
79. Latham S.C., Tizard J.P.M., Tucker S.M., Welbourn R.B.  
Malignant pheochromocytoma.  
Proc. Soc. Med. 61 (1968), 25
80. Lieberman L.M., Beierwalters W.M., Conn J.W., Ansari A.N.,  
Nishima H.  
Diagnosis of adrenal disease by visualisation of human  
adrenal glands with <sup>131</sup>J-19-Jodocholesterol.  
New. Engl. J. Med. 285/25 (1971), 1387
81. Löblich H.J.  
Über ein multizentrisches Phäochromblastom.  
Virchow Arch Path. Anat. 324 (1953), 202
82. Mandeville F.B., Sahyoun P.F.  
Benign and malignant pheochromocytoma with necropsies.  
J. Urol. 62/2 (1949), 93
83. Mandl W.  
Zur Diagnose maskierter Phäochromozytome.  
Wien. Med. Wschr. 25/26 (1955), 516
84. Manger W.M., Flock E.V., Berkson J., Bollman J.L., Roth  
G.M., Baldes E., Jacobs M.  
Chemical quantitation of epinephrine and norepinephrine  
in 13 patients with pheochromocytoma.  
Circulation 10/5 (1954), 641
85. Mc Gavack T.H., Benjamin J.W., Speer F.D., Klotz S.  
Malignant pheochromocytoma of the adrenal medulla.  
J. Clin. Endocr. 2 (1942), 324; zit. n. Chamovitz (23)
86. Mc Guire L.B., Fox L.M.  
Recurrent Pheochromocytoma.  
Ann. Intern. Med. 60/1 (1964), 125

87. Mc Millan M.  
Identification of hydroxytyramine in a chromaffin tumor.  
Lancet (1956 II), 284
88. Minno A.M., Bennet W.A., Kvale W.F.  
Pheochromocytoma  
N. Engl. J. Med. 251/24 (1954), 959
89. Misugi K., Misugi N., Newton W.A.  
Fine structural study of neuroblastoma, ganglioneuro-  
blastoma and pheochromocytoma.  
Arch. Path. 86 (1968), 160
90. Moloney G.E., Codwell R.H., Lewis C.L.  
Malignant pheochromocytoma of the bladder.  
Brit J. Urol. 38 (1966), 461
91. Moorhead E.L., Caldwell J.R., Kelly A.R. Morales A.R.  
The diagnosis of pheochromocytoma.  
J.A.M.A. 196/13 (1966), 1107
92. Mühlhoff G., Pohle D., Sack H.  
Röntgendiagnostik beim Phäochromocytom unter besonderer  
Berücksichtigung der Angiographie und ihrer spezifischen  
Vorbehandlung.  
Fortschr. Röntgenstr. 111/3 (1973), 286
93. Nordmann M., Lebküchner E.  
Zur Kenntnis der Paragangliome der Aortengabel und am  
Grenzstrang.  
Virchow Arch. Path. Anat. 280 (1931), 152
94. Ortega P.  
Malignant paraganglioma arising from the organ of  
Zuckerkandl.  
Am. Med. Ass. Arch. Path. 53 (1952), 78
95. Palmieri G., Ikkos D., Luft R.  
Malignant pheochromocytoma.  
Acta Endocr. 36 (1961), 549
96. Pechersdorfer M., Raptis S.  
Über einen Fall eines malignen Phäochromozytoms.  
Wien. Klin. Wschr. 78/25 (1966), 459

97. Pugh R.C.B., Gresham G.A., Mullaney J.  
J. Path. Bact. 79 (1960), 89; zit. n. Palmieri (95)
98. Pyle F.J.  
Pheochromocytoma: Report of a malignant case.  
J. Urol. 66/2 (1951), 153
99. Pyörälä K., Pitkänen E., Toivonen S.  
alpha-Mthyl-p-tyrosine in the symptomatic treatment of  
patients with malignant pheochromocytoma.  
Ann. Med. Int. Fenn. 57 (1968), 65
100. Ransom C.L., Landes R.R., Gaddy C.G.  
Malignant pheochromocytoma with voluntary ability to  
elevate bloodpressure.  
J. Urol. 79/3 (1958), 368
101. Rath F., Rosenmayr F., Wiltshcke H.  
Phäochromocytom im Kindesalter.  
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970), 2236
102. Remine W.H., Estes J.E., Dockerty M.B.  
Hemiplegia resulting from pheochromocytoma.  
J.A.M.A. 152/9 (1953), 808
103. Robinson R., Smith P., Whittaker S.R.F.  
Secretion of catecholamines in malignant pheochromocytoma.  
Brit. Med. J. 1 (1964), 1422
104. Rossi P., Young I.S., Panke W.F.  
Techniques, usefulness and hazards of arteriographie of  
pheochromocytoma.  
J.A.M.A. 205/8 (1968), 547
105. Roth G.M., Dockerty M.B., Hightower N.C.  
Pheochromocytoma from the laboratory standpoint.  
Surg. Clin. N. Amer. 32 (1952), 1065
106. Roujeau J., Albahary C., Ristelhuber J., Galian A.  
Phéochromocytome malin bilateral a structure histolo-  
gique mixte.  
Presse Med. 71 (1963), 2716

107. Ruthven C.R.J., Sandler M.  
Estimation of homovanillic acid in urine.  
Analyt. Biochem. 8 (1964), 282
108. Sack H., Neuhaus J., Schega W., Körner M.  
Die Bedeutung der medikamentösen Blockade adrenerger  
alpha- und beta-Rezeptoren für die konservative und  
operative Behandlung des Phäochromocytoms.  
Dtsch. Med. Wschr. 93/4 (1968), 151
109. Sack H.  
Das Phäochromocytom.  
Herz/Kreislauf 2/11 (1970), 437
110. Sandritter W., Lasch G.H.  
Phäochromocytom - malignes Phäochromocytom.  
Med. Welt. 2 (1967), 113
111. Scheinin T.M.  
Malignant pheochromocytoma.  
Acta chir. scand. 120 (1960), 180
112. Scheurlen H., Georgi M.  
Zur Radiologie des Phäochromoblastoms.  
Fortschr. Röntgenstr. 108/4 (1968), 536
113. Schlegel G.G.  
Neurofibromatose Recklinghausen und Phäochromocytom.  
Schweiz. Med. Wschr. 2 (1960), 31
114. Schlitter J.G.  
Phäochromocytom.  
Ärztli. Wschr. 13/32 (1968), 708
115. Schmid E., Krautheim J.  
Diagnostische Suchmethoden bei hormonal aktiven Sym-  
pathikustumoren.  
Med. Welt. 15 (1969), 859
116. Schönbeck J.  
Malignant Phäochromocytoma.  
Scand. J. Urol. Nephrol. 3 (1969), 64
117. Schümmerfelder N.  
Zur Histogenese des Phäochromocytoms.  
Zbl. Path. 91 (1954), 368

118. Schwartz M.K.  
Biochemical procedures in different forms of cancer.  
Med. Clin. N. Amer. 55/3 (1971), 613
119. Schwinger O.  
Ein seltener Fall eines klinisch uncharakteristischen,  
metastasierenden, nicht adrenalinproduktiven, unreifen  
Phäochromocytoma malignum.  
Krebsarzt 14 (1959), 133
120. Sekeris C.E., Herrlich P.  
Nachweis von N-Acetyl-dopamin bei einem Fall von Phäochromocytom.  
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 331 (1963), 289
121. Sheps S.G., Kootke B.A., Tyce G.M., Flock E.V.  
Effect of methyl dopa on the metabolism of catecholamines  
and tryptophan in metastatic pheochromocytoma.  
Amer. J. Cardiol. 14 (1964), 641
122. Sheps S.G., Tyce G.M., Flock E.V., Maher F.T.  
Current experience in the diagnosis of pheochromocytoma.  
Circulation 34 (1966), 473
123. Sheps S.G., Maher F.T.  
Comparison of the histamine and tyramine test in the  
diagnosis of pheochromocytoma.  
J.A.M.A. 195/4 (1966), 125
124. Sherwin R.P.  
Histopathology of pheochromocytoma.  
Cancer 12/5 (1959), 861
125. Sherwin R.P.  
The adrenal medulla, paraganglia and related tissue.  
Endocrine Path.
126. Shimbo S., Nacano Y.  
A case of malignant pheochromocytoma producing a parathyroid like substance.  
Calcif. Tissue Res. 15 (1974), 155
127. Sjordesma A., von Studnitz W.  
Chemistry and pharmacology of catecholamine-secreting tumors.  
Pharm. Rev. 18/1 (1966), 654

128. Sjordesma A., Käser H.  
Catecholamine-producing tumors other than pheochromocytoma.  
Pharm. Rev. 18/1 (1966), 659
129. Sjordesma A., Engelman K., Waldmann T.A., Cooperman L.H.  
Hammond W.G.  
Pheochromocytoma: Current concepts of diagnosis and treatment.  
Ann. Intern. Med. 65/6 (1966), 1302
130. Skromme-Kadlubnik G., Alvarez-Cervera J., Cortes-Marmolejo F.  
Studies of suprarenal scintigraphie in humans using  $^{131}\text{J}$ -DDD.  
J.Nucl. Med. 13/4 (1972), 282
131. Sturm M. K.  
Erhöhtes Vorkommen, Bedeutung und Bestimmung der Vanillinmandelsäure im Harn beim Phäochromocytom.  
Dtsch. Med. Wschr. 88/19 (1963), 1000
132. Tamura P.Y., Lawrence L.T.  
Multiple tumors of the sympathetic system.  
Cancer 9/2 (1956), 293
133. Tcherdakoff Ph., Simoni G., Milliez P.  
Caractères évolutifs du phéochromocytome.  
Nouv. Pr. Med. 3/14 (1974), 861
134. Tcherdakoff Ph., Ménard J., Bedrossian J., Vaysse J., Alexandre J.M., Milliez P.  
Phéochromocytome malin métastasé: Traitement par l' alpha-méthyl-p-tyrosine.  
Sem. Hop. Paris 48/25 (1972), 1779
135. Tisherman S.E., Gregg F.J., Danowsky T.S.  
Familial pheochromocytoma.  
J.A.M.A. 182/2 (1962), 150
136. Traub Y.M., Rosenfeld J.B.  
Malignant pheochromocytoma with pleural metastasis of unusually long duration.  
Chest 58/5 (1970), 546

137. Vögeli E.  
Die Nebennierenphlebographie.  
Schw. Med. Wschr. 100 (1970), 1517
138. Weber H.W.  
Beitrag zur Kenntnis der Tumore des chromaffinen Systems  
und des Sympathicus.  
Frankf. Z. Path. 60 (1949), 228
139. Werning C., Siegenthaler W.  
Diagnostik des Phäochromocytoms.  
Dtsch. Med. Wschr. 96/3 (1971), 121
140. Werning C., Siegenthaler W.  
Therapie des Phäochromocytoms.  
Dtsch. Med. Wschr. 96/3 (1971), 124
141. Wüst G., Kluge A., Barkhoff E.R.  
Zur Klinik und Morphologie maligner Tumore des chromaf-  
finen Systems.  
Oncologia 18 (1964), 101
142. Zahor Z., Bleha O., Chmel K.  
Cas. lek. Cesk. 94 (1955), 8; zit. n. Palmieri (95)
143. Zelch J.V., Meaney T.F., Belhobek G.H.  
Radiologic approach to the patient with suspected Pheo-  
chromocytoma.  
Radiology 111/2 (1974), 279

F. Lebenslauf

Name: Johannes Berhard Weiss-Brummer

Geburtsdatum u.-ort: 4.1.1952 in München

Familienstand: verheiratet seit 8.8.1975 mit der  
Diplombiologin Brigitte Weiss-Brummer

Bekenntnis: röm.-katholisch

Eltern: Vater: Vermessungsingenieur  
Franz Weiss-Brummer  
Mutter: Erna Weiss-Brummer geb. Baur

Ausbildung: 1958-1962: Besuch der Volksschule an  
der Werdenfelsstraße in München;  
1962-1971: Besuch des Ludwigs-Gymnasiums  
in München;  
1971: Ablegung der Reifeprüfung  
Sommersemester 1972: Immatrikulation  
zum Studium der Medizin an der Ludwig-  
Maximilian-Universität München.  
Wintersemester 1972/73: Ablegung der  
Naturwissenschaftlichen Vorprüfung.  
Wintersemester 1973/74: Ablegung der  
Ärztlichen Vorprüfung.  
Sommersemester 1974 bis Wintersemester  
1977/78 Studium der Klinischen Fächer an  
der Ludwig-Maximilian-Universität in  
München.  
Ärztliche Prüfung nach dem Wintersemester  
1977/78.



